

P - 24.359

6.426
"N -oxid I + II"

-7 JUN 1963



1963

286440

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 26 de Marzo de 1963, con el Nº 286.440

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de A/S DUMEX (DUMEX LTD.), entidad danesa, establecida en 37, Prags Boulevard, Copenhagen, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DEL N-OXIDO DE N-(3'-DIMETILAMINOPROPIL)-IMINODIBENCILLO".

Este invento se refiere a la producción del N-óxido de N-(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo o sus sales.

El mencionado N-óxido y sus sales son compuestos nuevos que son capaces, según se ha demostrado por experimentos en animales, de prevenir la depresión y la actividad parasimpática incrementada experimentalmente produ-

5



cida por medio de reserpina, y que han dado buenos resultados clínicamente en el tratamiento de depresiones endógenas.

5 . El N-óxido, o una sal del mismo, se produce, de acuerdo con el invento, condensando iminodibencilo con un derivado de propano de la fórmula $X.CH_2CH_2CH_2.Y$, donde X es un residuo capaz de reaccionar con el átomo de hidrógeno del grupo imino y de eliminarle, y donde Y es un grupo dimetilamino, un grupo dimetilamino N-oxidado, o un sustituyente, que puede escindirse por un átomo de hidrógeno reactivo en dimetilamina o dimetilhidroxilamina, en cuyo caso, el mencionado sustituyente es así eliminado, después de lo cual se introduce el átomo de oxígeno en el nitrógeno, si no está ya presente, y el N-óxido resultante se aísla como tal o en forma de una sal.

En una realización del método presente, se condensa iminodibencilo con cloruro de 3-dimetilaminopropilo, realizándose la N-oxidación antes o después de la condensación.

20 En otra realización, se emplea iminodibencilo para producir N-(3'-bromopropil)-iminodibencilo por un procedimiento ya conocido, haciendo reaccionar este último con dimetilhidroxilamina para producir el N-óxido deseado, que se precipita de la mezcla de reacción, y se transforma en una sal, si se desea.

25 El N-óxido en la forma de la base libre da cristales aciculares blancos que funden a 120-123°C. con descomposición, y que son solubles en los disolventes orgánicos corrientes, tales como metanol, éter, acetona y benceno.

30 En la aplicación terapéutica, pueden emplearse lo



mismo la base libre que las sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 Es particularmente adecuado el hidrocioruro, que puede obtenerse, por ejemplo, disolviendo la base libre en acetona, e introduciendo cloruro de hidrógeno seco, con lo cual la sal precipita en forma de cristales blancos que funden a 153-155° C. con descomposición.

10 Se ha empleado el hidrocioruro para determinar la toxicidad. Inyectando ratas por vía inter-peritoneal, se encontró que la DL₅₀, es decir, la dosis que mata el 50% de los animales de ensayo por una simple inyección, era de 90 mg./kg., mientras que un experimento correspondiente con ratones dió una DL₅₀ de 150 mg./kg.

15 Por administración en ratas con un tubo gástrico, se encontró, con sorpresa, que la DL₅₀ subía hasta 930 mg/kg., lo cual es particularmente interesante, si se tiene en cuenta que la administración oral se prefiere en general clínicamente.

20 En un experimento clínico, se trataron 22 pacientes que sufrían de depresión endógena, diariamente, durante 2-4 semanas, con 120-200 mg. del hidrocioruro del N-óxido presente. En 11 de estos pacientes se observó remisión completa y, en 6 de los otros, se observó un mejoramiento sustancial. En los 5 pacientes restantes no
25 pudo observarse ningún mejoramiento claro. No se observaron efectos secundarios o bien fueron sólo insignificantes. En unos pocos casos, se observaron dificultades para dormirse, pero éstas pudieron evitarse administrando las dosis diarias no más tarde de 3-4 horas antes de
30 acostarse. Una ligera sequedad en la garganta pudo ser



posiblemente debida a la droga.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del presente método.

Ejemplo 1.

5

10

15

Se disuelven en agua 31,6 gr. (0,1 moles) del hidrocioruro de N-(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo (producido por un procedimiento conocido por reacción de iminodibencilo con cloruro de 3-dimetilamino-propilo), y la solución se alcaliniza añadiendo solución acuosa de hidróxido sódico al 28 %. La base liberada se extrae con éter y el éter se evapora. El residuo se disuelve en 100 ml. de metanol y se añaden 31 ml. de peróxido de hidrógeno al 30 %. Al cabo de 7 días, se diluye la mezcla de reacción con 200 ml. de agua y se evapora en vacío. Los cristales precipitados se filtran por succión, se lavan con agua y se secan. El rendimiento es de 28 gr. del N-óxido de N-(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo en forma de la base libre.

20

Disolviendo la base libre en acetona y precipitando con cloruro de hidrógeno seco, se obtiene un hidrocioruro que funde a 153,2-155,2°C. con descomposición.

Ejemplo 2.

25

Fase a)

30

Se disuelven 12,2 gr. de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 100 ml. de metanol y se añaden 31 ml. de peróxido de hidrógeno al 30 % mientras se agita. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 2 días, y luego se destruye por medio de paladio el exceso de peróxido de



hidrógeno. Después de filtrar, se evapora la solución en vacío, y el residuo se disuelve en 50 ml. de dimetilformamida.

5 Fase b)

Se disuelven 19,5 gr. de iminodibencilo en 100 ml. de dimetil-formamida, y se añaden 5 gr. de amida de sodio. Después de calentar a 60°C y agitar durante 2 horas, se añade gota a gota la solución preparada en la Fase a), y luego se agita la mezcla durante 7 horas más a 60°C. Después de filtrar, se evapora la solución en vacío, se disuelve el residuo en acetona y se añade cloruro de hidrógeno disuelto en isopropanol hasta pH 4,5. De este modo precipita el hidrocioruro del N-óxido de N-(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo. La sal se filtra por succión y se seca. El rendimiento es 70 %, aproximadamente, y el punto de fusión 153,1 - 155,0°C, con descomposición.

15 Ejemplo 3

20 Se calentaron a reflujo en 100 ml. de acetona, durante 8 horas, 34,6 gr. (0,1 moles) de N-(3'-bromopropil)-iminodibencilo (obtenido por un procedimiento ya conocido a partir de iminodibencilo), 7,3 gr. de dimetilhidroxilamina y 14 gr. de carbonato potásico. La mezcla de reacción se filtró luego en caliente y se enfrió, con lo cual se formó un precipitado del N-óxido de N-(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo en forma de base libre, que se separó por filtración y se recristalizó de acetona.

25 La base libre se transformó en el hidrocioruro por disolución en acetona y precipitación con cloruro de hi-



drógeno, dando 22-24 gr. de cristales blancos con p.f.
153,2-155,2°C.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas
en Gran Bretaña el 27 de Marzo de 1962, Nº 11.680/62 y
5 el 5 de Febrero de 1963, Nº 4.670/63, se acoge a los be-
neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

10

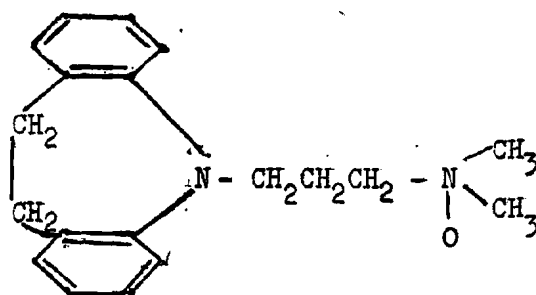
NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta Patente de Invención
en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1ª. - Método para la producción del N-óxido de N-
(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula:

20



25

o sus sales, caracterizado porque se condensa iminodiben-
cilo con un derivado de propano de la fórmula X.CH₂CH₂CH₂.Y,
donde X es un residuo capaz de reaccionar con el átomo de
hidrógeno del grupo imino y de eliminarle, y donde Y es un
grupo dimetilamino, un grupo dimetilamino N-oxidado, o un



5
6
sustituyente, que puede escindirse por un átomo de hidrógeno reactivo en dimetilamina o dimetilhidroxilamina, en cuyo caso el mencionado sustituyente se elimina, después de lo cual se introduce el átomo de oxígeno en el nitrógeno, si no está ya presente, y el N-óxido resultante se aísla como tal o en forma de una sal.

10
2a. - Método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa iminodibencilo con cloruro de 3-dimetilaminopropilo, realizándose la N-oxidación antes o después de la condensación.

15
3a. - Método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma iminodibencilo, por un procedimiento conocido, en N-(3'-bromopropil)-iminodibencilo, haciéndose reaccionar este último con dimetilhidroxilamina para obtener el N-óxido deseado, que se precipita de la mezcla de reacción y se transforma en una sal, si se desea.

20
4a. - Un método para la producción del N-óxido de N-(3'-dimetilaminopropil)-iminodibencilo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

7 JUN. 1953

P. A.

Escritura de Examen
por Parte

286440

DG