

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

RAN 4081/73

PATENTE DE INVENCION

| | |
|-----------------------|----------|
| ES | AI |
| NUMERO | 463133 |
| FECHA DE PRESENTACION | 11-10-77 |

| | | |
|------------------------------|-----------------|---------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 12876/76 | 12 Octubre 1976 | Suiza |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 43 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D / A61M | |

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-CIANO-N-(N,N-DIMETILAMINO-PROPILO)-IMINODIBENCULO"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Philippe Dostert

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

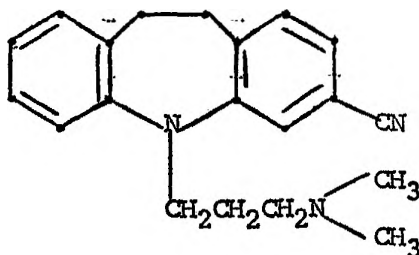
74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos tricíclicos, o sea el 3-ciano-N-(N,N-dimetilamino-propil)-iminodibencilo de la fórmula

5.



10.

y sus sales de adición de ácido.

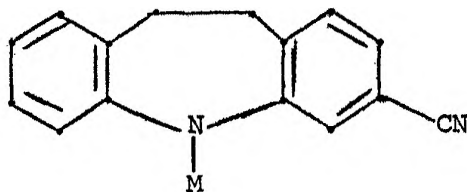
Se ha descubierto que el 3-ciano-N-(N,N-dimetilamino-propil)-iminodibencilo de la fórmula I y sus sales de adición de ácido que son sustancias nuevas, se distinguen por una fuerte actividad antidepresiva, la cual en experiencias con animales se manifiesta sobre todo - por una inhibición extraordinariamente intensa de la absorción neuronal de serotonina. Se los puede utilizar por tanto para tratar, por ejemplo, las depresiones de origen endógeno o exógeno. De ventaja particular es que los efectos secundarios anticolinérgicos, que pueden manifestarse, por ejemplo, por sequedad de la boca, estreñimiento, taquicardia y/o perturbaciones de la acomodación quedan limitados a un mínimo.

15.

20.

25.

De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, el 3-ciano-N-(N,N-dimetilamino-propil)-iminodibencilo y sus sales de adición de ácido se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general



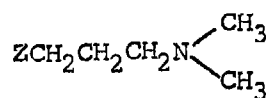
(II)

5.

en donde

M representa un átomo de metal alcalino, con un compuesto de la fórmula general

10.

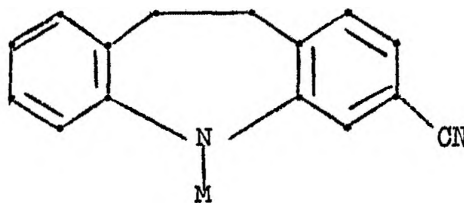


(III)

en donde

15. Z representa un grupo partiente, o haciendo reaccionar 3-ciano-iminodibencilo de la fórmula

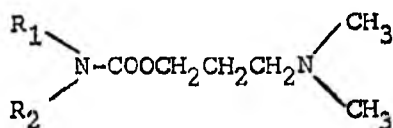
20.



(IV)

25.

con un compuesto de la fórmula general



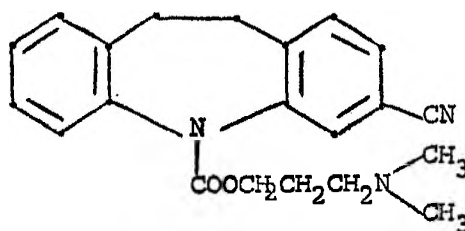
(V)

en donde

R₁ y R₂ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o un grupo de alquilo inferior o

R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal, o calentamiento (éster *N,N*-dimetilaminopropílico) del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxílico de la fórmula

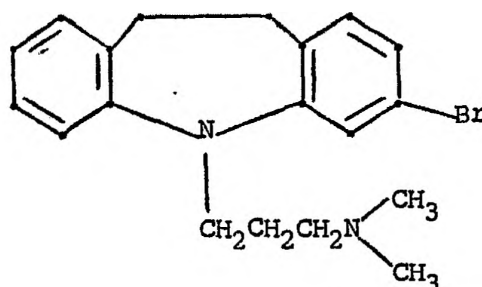
5.



10.

o haciendo reaccionar 3-bromo-*N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula

15.



20.

con I-cianuro de cobre y, si se desea, convirtiendo la base de la fórmula I obtenida en una sal de adición de ácido.

25. Los materiales de partida 3-ciano-substituidos de la fórmula II y IV pueden prepararse a partir de iminodibencilo. Este último se convierte mediante calentamiento con cloruro de acetilo en un disolvente orgánico inerte tal como tolueno en 5-acetil-iminodibencilo.

El 5-acetil-iminodibencilo se transforma por medio de una reacción de Friedel-Crafts en 5-acetil-3-oxalil-iminodibencilo. Para esta finalidad se hace reaccionar

- 5-acetil-iminodibencilo con un cloruro de éster de mono (alquilo inferior) de ácido oxálico, de preferencia cloruro de éster monometílico de ácido oxálico, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts tal como, por ejemplo, tricloruro de aluminio, en un disolvente inerte, de preferencia cloruro de metileno o disulfuro de carbono, especialmente a la temperatura del ambiente. El grupo 3-oxalílico del 5-acetil-3-oxalil-iminodibencilo resultante se esterifica parcialmente; para la hidrólisis completa de este éster al ácido alfa-ceto se somete el producto de reacción a una hidrólisis acídica o alcalina. Se prefiere someter el producto de reacción a una hidrólisis alcalina; por ejemplo, a la temperatura del ambiente en presencia de hidróxido sódico acuoso y metanol. El grupo acetílico en el 5-acetil-3-oxalil-iminodibencilo resultante se separa ahora mediante hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en agua o en un alcohol monohidroxílico o polihidroxílico a una temperatura que debe ser, de preferencia elevada (por ejemplo el punto de ebullición de la mezcla).
- El 3-oxalil-iminodibencilo resultante se convierte por tratamiento con una sal de adición de ácido de hidroxilamina (por ejemplo clorhidrato de hidroxilamina) y ácido acético en el derivado de ácido 3-oxímico correspondiente.

5. Este tratamiento se lleva a cabo, de preferencia, bajo condiciones débilmente alcalinas, amortiguadas. Para el acabado se acidifica la mezcla, después de lo cual puede extraerse del derivado de ácido 3-oxímico de la fase acuosa con un disolvente orgánico inerte tal como tetrahydrofurano.

10. La fase orgánica se instila a continuación en agua, convirtiéndose el derivado de ácido 3-oxímico en 3-ciano-~~---~~iminodibencilo. La temperatura con que ello se lleva a cabo es, de preferencia, de alrededor de 90°-100°C.

15. Debido a que el 3-ciano-~~---~~iminodibencilo es solo débilmente básico, éste se convierte, de preferencia en un derivado de metal alcalino de la fórmula II antes de la reacción con un material de partida de la fórmula III. Esta conversión se lleva a cabo, de preferencia, mediante tratamiento con una amida de metal alcalino o hidruro de metal alcalino tal como, por ejemplo, hidruro o amida de sodio, potasio o litio. El tratamiento se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente aprótico, especialmente en un disolvente aprótico polar tal como, por ejemplo, dimetilformamida. El tratamiento se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura de alrededor de 20°-100°C, especialmente a alrededor de 50°C.

25. El átomo o grupo de partida designado con Z en los materiales de partida de la fórmula III, es, de preferencia, un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloalquilo inferior- o arilo inferior-substituido. Los grupos de alquilo inferior o de arilo inferior presentes en estos grupos sulfoniloalquilo substituidos contie-

nen, de preferencia, de 1 a 4 o 6 a 10 átomos de carbono respectivamente, y son, en particular, metilo o fenilo o p-tolilo. El término "halógeno" denota, de preferencia, cloro o bromo, especialmente cloro.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula --
II con un compuesto de la fórmula III puede llevarse a
cabo en un disolvente aprótico inerte, especialmente en
un disolvente aprótico polar tal como, por ejemplo, dime-
tilformamida. La reacción se lleva a cabo, de preferen-
cia a una temperatura comprendida entre alrededor de 20°C,
10. y 100°C., especialmente alrededor de 50°C.

Los grupos de alquilo inferior designados con
R₁ o R₂ en los materiales de partida de la fórmula V son
de preferencia grupos alquílicos que contienen de 1 a 4
15. átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo
isopropilo o n-butilo. En donde R₁ y R₂ junto con el át-
omo de nitrógeno al que están enlazados representan un
grupo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal, este
grupo puede ser, por ejemplo, el grupo piperidino, pirro-
lidino o morfolino.

20. La reacción del 3-ciano-iminodibencilo de -
la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V se lleva a
cabo, de preferencia, en ausencia de un disolvente a una
temperatura comprendida entre alrededor de 200°C y 280°C.,
25. especialmente a alrededor de 250°C. Si se desea la reac-
ción puede llevarse a cabo bajo presión reducida. Se pre-
fiere llevar a cabo la reacción en presencia de un catali-
zador básico tal como, por ejemplo, una sal de metal alcali-
lino de un ácido débil (por ejemplo la sal sódica o potá-
sica de ácido acético, ácido fórmico, ácido carbónico o -

ácido ftálico).

5. El (éster N,N-dimetilaminopropílico) del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxílico, material de partida de la fórmula VI, es nuevo y forma también parte del presente invento. Este puede prepararse mediante la acción de fosgeno sobre 3-ciano-iminodibencilo y reacción subsiguiente del 3-ciano-5clorocarbonil-iminodibencilo resultante con dimetilaminopropanol.

10. El calentamiento de (éster N,N-dimetilaminopropílico) del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxílico de la fórmula VI se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 150°C y alrededor de 250°C, especialmente bajo presión reducida. De este modo se obtiene el 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula I deseado.

15. El material de partida de 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula VII puede prepararse a partir de una sal de metal alcalino de 3-bromo-iminodibencilo y un compuesto de la fórmula III en forma análoga a la descrita anteriormente en conexión con la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

20. La reacción de 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula VII con I-cianuro de cobre se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico polar aprótico tal como dimetilformamida a temperatura elevada, de preferencia a una temperatura comprendida entre alrededor de 100°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. El 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo deseado de la fórmula I se obtiene,

25.

junto con el material de partida y pequeñas cantidades de 3-ciano-iminodibencilo y 3-bromoiminodibencilo.

5.
5.

El 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo deseado puede separarse de los subproductos de esta mezcla, por ejemplo, mediante extracción en un disolvente orgánico con un ácido acuoso y, después de alcalización de la fase acuosa, extracción con un disolvente orgánico, separación del disolvente y destilación del residuo.

10.

El 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula I forma sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo con ácidos halohídricos tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y con otros ácidos minerales tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico o

15.

ácido nítrico) y con ácidos orgánicos (por ejemplo ácido tartárico, ácido cítrico, ácido camfosulfónico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, etc.). Las sales preferidas son los halohidratos, especialmente el clorhidrato. Las sales de adición de ácido se preparan, de preferencia, en un disolvente apropiado tal como etanol, acetona o acetonitrilo, mediante tratamiento de la base libre con el ácido no acuoso correspondiente.

20.

25.

El 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula I es una sustancia sólida cristalina que tiene una solubilidad relativamente buena en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, hidrocarburos clorados (por ejemplo cloroformo y cloruro de me-

tileno), alcoholes (por ejemplo metanol y etanol), éter y benceno.

Resulta de solubilidad relativamente difícil en agua.

- Las sales de adición de ácido del 3-ciano-
5. -N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula I son sustancias sólidas cristalinas. Estas tienen buena solubilidad en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, alcoholes (por ejemplo metano y etanol), cloroformo, cloruro de metileno y agua. Resultan de solubilidad
10. relativamente difícil en benceno, éter y n-hexano.

- Según se ha indicado anteriormente, los derivados de iminodibencilo proporcionados por el presente invento se distinguen por fuerte actividad antidepresiva que puede observarse, por ejemplo, en base a la inhibición de la absorción de serotonina en las neuronas del
15. cerebro de la rata. Con el fin de demostrar esta actividad antidepresiva se ensayó el 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo (sustancia A) contra análogos conocidos de conformidad con los procedimientos experimentales siguientes:
- 20.

Sustancia A:

clorhidrato de 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo (sustancia proporcionada por el presente invento).

25. Sustancia B:

clorhidrato de N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo (sustancia conocida).

Sustancia C:

clorhidrato de 3-cloro-N-(N,N-dimetilamino-

propil)-iminodibencilo (sustancia conocida).

1. INHIBICION DE LA ABSORCION DE SEROTONINA IN VITRO

5. La absorción de serotonina en los sinaptosomas del presencéfalo de ratas se probó según J. Pharmakol. expt. Ther. 181, 36, 1972. Se pudo medir una inhibición del 5% (DE₅₀) con las concentraciones siguientes:

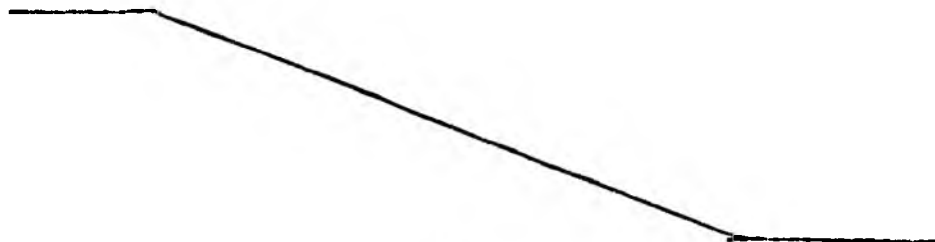
| | Substancia | DE ₅₀ , moles/litro |
|-----|------------|--------------------------------|
| 10. | A | $1,5 \times 10^{-9}$ |
| | B | $7,8 \times 10^{-8}$ |
| | C | $6,4 \times 10^{-9}$ |

15. La sustancia A es pues en esta prueba 52 y respectivamente 4,2 veces más activa que las dos sustancias B y C conocidas.

2. INHIBICION DE LA ABSORCION DE SEROTONINA EX VIVO

20. Se utilizó un procedimiento experimental análogo al expuesto en 1. Sin embargo, las sustancias de prueba se inyectaron por vía intraperitoneal; la absorción de serotonina se midió al cabo de 1 hora. Las ratas no tratadas se utilizaron como testigos.

25. Pudieron determinarse los valores de DE₅₀ siguientes:



5.

| Substancia | DE _{50'} mg/kg |
|------------|-------------------------|
| A | 0,9 |
| B | 19,0 |
| C | 2,2 |

10.

En esta prueba la substancia A es tan activa como las dos substancias conocidas B y C con dosis 21 y 2,4 veces menores, respectivamente.


3. INHIBICION DE LA REABSORCION DE SEROTONINA IN VIVO

15.

Se ensayó según el método descrito en Biochem, Pharmacol. 20, 707, 1971 la actividad de la llamada "bomba de membrana". Pudieron determinarse los valores de DE₅₀ siguientes:

20.

| Substancia | DE _{50'} mg/kg |
|------------|-------------------------|
| A | 0,7 |
| B | 12,8 |
| C | 6,5 |



En esta prueba la sustancia A es tan activa como las dos sustancias conocidas B y C con dosis 18 y 9 veces menores, respectivamente.

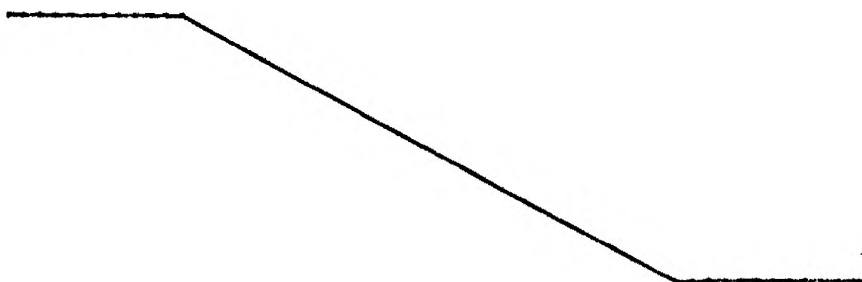
5. Los resultados que siguen para la inhibición de absorción de serotonina en plaquetas de sangre de la rata se ofrecen como una verificación adicional de la actividad antidepressiva de los derivados de iminodibencilo proporcionados por el presente invento.

10. 4. INHIBICION DE LA ABSORCION DE SEROTONINA IN VITRO

Se trató 0,5 cc de plasma sanguíneo con diferentes concentraciones de la sustancia de prueba en 50 microlitros de solución de cloruro sódico fisiológica. Después de incubación a 37°C durante 5 minutos se adicionó serotonina (C^{14} ; 0,1 micromol) y se incubó la mezcla a 37°C durante otros 5 minutos. La concentración de serotonina se determinó por medio de un aparato de medición de C^{14} . Se llevó a cabo también un experimento de control en el que no se utilizó sustancia de prueba. Con la variación de la concentración de la sustancia de prueba (tres concentraciones distintas) se determinó la concentración que condujo a una inhibición del 50% de la absorción de serotonina (DE_{50}).

15.

20.

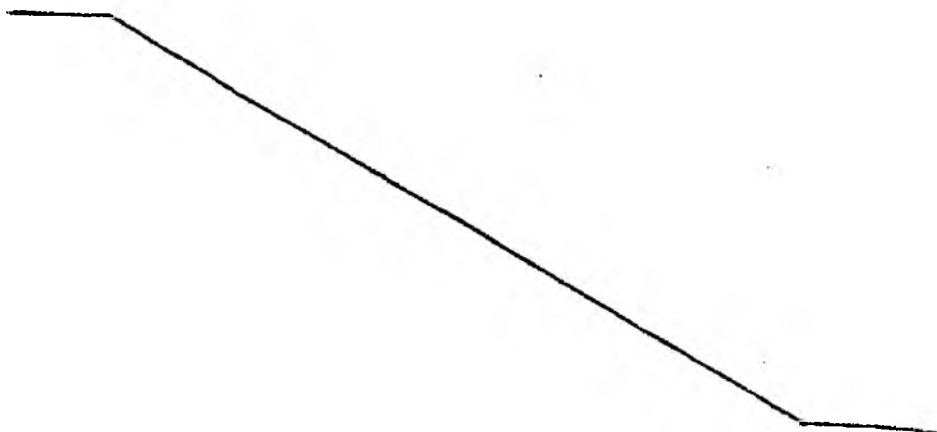


| Substancia | DE ₅₀ , mmol |
|------------|-------------------------|
| A | 56 |
| B | 7000 |
| C | 1200 |

5 En esta prueba la substancia A tiene una actividad 130 y 120 veces superior, respectivamente, que las dos substancias conocidas B y C.

5. INHIBICION DE LA ABSORCION DE SEROTONINA IN VIVO

10 Se administró a ratas dos veces por día durante un período de 4 días una inyección intraperitoneal de 5,0 mg de la substancia de prueba por kg. Al cabo de 12 horas de la última administración se sacrificaron las ratas; la serotonina se determinó espectrofluorimétricamente tal como se describe en J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 82 y si
15 guiente, 1956, y se determinó el contenido de proteína colorimétricamente tal como se describe en J. Biol. Chem. 193, 265 y siguiente 1951.



| Subs- tancia | Número de ratas | Serotonina en nmol/mg de proteína | Inhibición en % del testigo |
|-----------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Testigos | 24 | 11,25 ± 1,64 | |
| A | 12 | 4,09 ± 1,30 | 61 |
| B | 9 | 9,72 ± 2,12 | 14 |
| C | 9 | 10,91 ± 2,11 | 3 |

5

10

15

20

25

Los derivados de iminodibencilo proporcionados por el presente invento puede utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral tal como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tal como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Pueden contener asimismo todavía otras sustancias de valor terapéutico.

Las formas de dosificación farmacéuticas apropiadas contienen alrededor de 1-200 mg de 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula I o u-

na sal de adición de ácido respectiva. La dosificación oral apropiada oscila entre alrededor de 1 mg/kg por día y alrededor de 10 mg/kg por día. La dosificación parenteral apropiada oscila entre alrededor de 0,1 mg/kg por día y alrededor de 1 mg/kg por día. Se apreciará que las gamas de dosificación antes citadas pueden aumentarse o disminuirse dependiendo de las exigencias individuales y las directrices del facultativo.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1.

En un matraz de cuatro cuellos y 20 litros, equipado con agitador, condensador, termómetro y embudo de goteo y con gasificación inerte se cargan 230 g (4,8 mol) de hidruro sódico al 50% en aceite mineral que se había lavado tres veces con 1 litro de n-hexano y 4,5 litros de dimetilformamida, secada sobre tamices moleculares.

A esta suspensión se instila en alrededor de 2 horas y a la temperatura del ambiente una solución de 919 g (4,2 mol) de 3-ciano-iminodibencilo en 7 litros de dimetilformamida. Se agita la mezcla a 50°C durante media hora, se enfría y se trata a gotas a 20°C-25°C durante 1 hora aproximadamente con una solución de 1120 g de cloruro de N,N-dimetilaminopropilo en 2,5 litros de dimetilformamida. Se calienta de nuevo la mezcla hasta 50°C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. A continuación se agita a la temperatura del ambiente durante una noche. Después de completada la reacción

- se descompone el hidruro sódico en exceso mediante la lenta instilación de 2,5 litros de agua al tiempo que se insuflaba nitrógeno a través de la mezcla. A continuación se vierte la mezcla sobre 12 litros de agua helada y se extrae una vez con 20 litros y otra con 10 litros de acetato de etilo. Se lavan las soluciones de acetato de etilo una vez con 6 litros de agua, se combina y se extrae una vez con 6 litros de ácido clorhídrico 1-N y una vez con 8 litros de agua. Se ajustan las fases ácido-acuosas hasta pH 9 con hidróxido sódico concentrado mientras se enfría con hielo. La mezcla se extrae una vez con 20 litros y otra con 10 litros de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica una vez con 6 litros de agua. Se evapora la solución de acetato de etilo en vacío sin secado. Se filtra el residuo así obtenido con tolueno a través de 6 kg de óxido de aluminio (grado de actividad II; neutro). Las fracciones uniformes según cromatografía de capa delgada se combinan y evaporan. Se obtienen unos 1230 g de base, disolviéndose ésta en 10 litros de isopropanol y se trata con 500 cc de ácido clorhídrico alcanólico al 30% hasta que se obtiene una reacción Congo-acídica.
- Se calienta la solución hasta 40°C-50°C durante 2 horas, cristalizando el clorhidrato. Luego se enfría lentamente la mezcla hasta la temperatura del ambiente y a continuación hasta 0°C. Se separa por filtración el cristalizado, se lava con 3 litros de isopropanol enfriado con hielo y dos veces con 2,5 litros de éter absoluto cada vez.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

El producto se seca sobre hidróxido potásico en un horno de secado durante 16 horas en vacío a 40°C.

Se obtiene el clorhidrato de 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo que, para la purificación adicional, se recristaliza como sigue:

5.

Se disuelven en caliente 1095 g de clorhidrato de 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo en 2,6 litros de etanol absoluto y se trata mientras se agita con 2,6 litros de éter absoluto, cristalizando el producto.

10.

Este se deja cristalizar durante 1 hora más a la temperatura ambiente y durante 3 horas a 0°C mientras se agita. Se separan por filtración los cristales bajo succión se lavan con 1,5 litros de éter/etanol (1:1) y se secan a 40°C en vacío sobre hidróxido potásico durante 16 horas.

15.

Se obtiene clorhidrato de 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de punto de fusión 200-202°C.

20.

El 3-ciano-iminodibencilo utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se disuelven 585 g (3 mol) de iminodibencilo en 2000 cc de tolueno en un matraz de cuatro cuellos y 6 litros de capacidad provisto con agitador, condensador, termómetro y embudo de goteo y se calienta a 80°C (temperatura interna). Se instilan 370 cc (408,4 g; 5,2 mol) de cloruro de acetilo a 80°C durante tres cuartos de hora.

25.

Se agita la mezcla a 80°C durante una noche (o durante 16 horas). Se enfría subsiguientemente la mezcla a la

- temperatura del ambiente utilizando un baño de hielo y se destruye el cloruro de acetilo en exceso con la instilación de 200 cc de etanol y 1000 cc de agua. La mezcla se trata también con 500 cc de éter. Se separa la fase acuosa y se reextrae una vez con 1500 cc de éter.
5. Las fases orgánicas se lavan individualmente tres veces con 1000 cc de agua. Se tratan las fases orgánicas combinadas con 50 g de carbón, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad en vacío. El producto
10. bruto resultante se disuelve en 1000 cc de éter mientras se agita y se agita la solución durante una noche, cristalizando el producto. Se separa por filtración el cristalizado y se lava con una pequeña cantidad de éter enfriado por hielo. Se obtienen 539 g de 5-acetiliminodibencilo de punto de fusión 95°-96°C. Se evapora en vacío las aguas madres y luego se trata con 200 cc de éter. Se vierte con ligera agitación en alrededor de 70 cc de éter de petróleo de bajo punto de ebullición hasta que se inicia la turbidez y se agita durante 4 horas.
15. Después de filtración por succión y lavado del cristalizado con una pequeña cantidad de éter frío, se obtiene una cantidad adicional de 5-acetil-iminodibencilo de punto de fusión 94°-96°C.
- 20.

25. En un matraz redondo de 20 litros, equipado con agitador, condensador, termómetro, embudo de goteo con tubo de admisión de gas y aparato de extracción para ácido clorhídrico gaseoso, se cargan bajo gas inerte, 1800 g (13,5 mol) de cloruro de aluminio en 3600 cc de cloruro de metileno, secado sobre tamices moleculares.

- A esta mezcla se adicionan durante una media hora y a la temperatura del ambiente una solución de 712 g (3 mol) de 5-acetil-iminodibencilo en 1800 cc de cloruro de metileno secado sobre tamices moleculares y la mezcla resultante se deja en agitación durante unos 10 minutos más. Luego se instila durante media hora y a la temperatura del ambiente una solución de 830 cc (9 mol) de cloruro de éster monometílico de ácido oxálico y 1200 cc de cloruro de metileno. Con ello la temperatura interna se eleva lentamente hasta 33°C. Se deja en agitación la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche (o durante 16 horas). Después de completada la reacción se instilan cuidadosamente 3000 cc de ácido clorhídrico 3-N mientras se enfría bien con hielo de modo que la temperatura no exceda de 20°C. Debido a que obrando de este modo el contenido del matraz se vuelve una masa pegajosa indeseable, debe diluirse con 5000 cc de acetato de etilo. Se trata la mezcla con cuidado con 2000 cc de agua destilada mientras se agita intensamente.
5. 10. 15. 20. 25.
- El contenido del matraz se transfiere a un recipiente de agitación de 30 litros y, después de tratamiento con 5000 cc mas de acetato de etilo, se agita. Se reextrae la fase acuosa una vez con 4000 cc de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas cinco veces con 4000 cc de solución de cloruro sódico diluida cada vez (2000 cc de solución saturada de cloruro sódico acuoso) y 2000 cc de agua). Luego se lleva a cabo la concentración en vacío sin secado. Se separa el agua mediante destilación azeotrópica con 1500 cc de tolueno. Después de completada

- la evaporación se obtiene una resina que se disuelve en 3800 cc de metanol sobre un baño de vapor y se carga en un matraz de agitación y 20 litros. La solución metanólica, enfriada con un baño de hielo, se trata, con enfriamiento adicional, con 4550 cc de hidróxido sódico acuoso 1-N de modo que la temperatura no exceda de 15°C. Después de completada la saponificación se vierte el contenido del matraz en 8000 cc de agua helada y se ajusta a congo-ácido con unos 850 cc de ácido clorhídrico concentrado mientras se agita.
5. La mezcla se extrae una vez con 12 litros y otra con 4 litros de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas individualmente seis veces con 4 litros de agua. Las fases de acetato de etilo combinadas se concentran en vacío sin secado hasta un volumen de alrededor de 1-2 litros, separándose por destilación con tolueno y azeotrópicamente el agua todavía restante. La masa cristalina obtenida después de la concentración se enfria hasta la temperatura del ambiente mientras se agita, se agita a esta temperatura durante 2-3 horas y luego se filtra bajo succión. La torta de filtro se lava en porciones con un total de 1 litro de acetato de etilo enfriado por hielo y se seca en vacío a 40°C. Se obtiene 5-acetil-3-oxalil-iminodibencilo uniforme según cromatografía de capa delgada de punto de fusión de unos 205°C.
10. En un matraz de cuatro cuellos y 20 litros, equipado con agitador, condensador, termómetro y tubo de admisión de gas inerte, se disuelven en 5 litros de agua 658 g (11,7 mol) de hidróxido potásico, elevándose la temperatura hasta unos 45°C. Se introducen en esta so-
15. En un matraz de cuatro cuellos y 20 litros, equipado con agitador, condensador, termómetro y tubo de admisión de gas inerte, se disuelven en 5 litros de agua 658 g (11,7 mol) de hidróxido potásico, elevándose la temperatura hasta unos 45°C. Se introducen en esta so-
20. En un matraz de cuatro cuellos y 20 litros, equipado con agitador, condensador, termómetro y tubo de admisión de gas inerte, se disuelven en 5 litros de agua 658 g (11,7 mol) de hidróxido potásico, elevándose la temperatura hasta unos 45°C. Se introducen en esta so-
25. En un matraz de cuatro cuellos y 20 litros, equipado con agitador, condensador, termómetro y tubo de admisión de gas inerte, se disuelven en 5 litros de agua 658 g (11,7 mol) de hidróxido potásico, elevándose la temperatura hasta unos 45°C. Se introducen en esta so-

- lución 1000 g (3,2 mol) de 5-acetil-3-oxalil-iminodibencilo con gasificación inerte y se deja en agitación la mezcla a una temperatura de baño de aceite de 135°C durante unas 24 horas hasta que se obtiene la completa saponificación.
5. Se enfría el contenido del matraz hasta la temperatura del ambiente y se trata con 100 cc de acetato de etilo para evitar la formación de espuma. Luego se instila a 15°-20°C durante una hora y media una solución constituida por 2 litros de agua, 540 cc de
10. ácido acético glacial y 448 g (6,5 mol) de clorhidrato de hidroxilamina. Después de completada la adición se agita la mezcla durante 5-5,5 horas y luego se agita el contenido del matraz en 12 litros de acetato de etilo. Se acidifica la mezcla hasta pH 1-2 con ácido clorhídrico
15. concentrado, se separa la fase acuosa y se reextrae una vez con 5 litros de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas individualmente cinco veces con 5 litros de agua cada vez (25 litros en total) y luego se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto bruto
20. así obtenido se disuelve en 3 litros de tetrahidrofurano y se instila durante alrededor de 1,5-2 horas en 12 litros de agua hierviente en un matraz de agitación de 20 litros mientras se agita bien y se separa simultáneamente por destilación el tetrahidrofurano, con lo que la temperatura interna debe quedar entre 85°C y 95°C.
25. Luego se adiciona a gotas durante un cuarto de hora una solución de 18,6 g (0,4 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 200 cc de agua y se deja en agitación la mezcla a 90-95°C durante 5 horas. Con el curso del tiempo se ob-

tiene un precipitado resinoso del tipo de la goma y se vuelve límpida la fase acuosa. Cuando se alcanza esta condición se procede a la elaboración final de la mezcla como sigue:

5. Se decanta la solución límpida acuosa sobrenadante y se desecha. Se disuelve el residuo en 12 litros de cloruro de metileno y se lava por dos veces con 5 litros de agua cada vez. Las fases acuosas se reextraen una vez con 2 litros de cloruro de metileno. Se concentran
10. las fases orgánicas combinadas hasta un volumen de unos 5 litros, cristalizando el nitrilo. Para obtener la cristalización completa se deja reposar la mezcla en un refrigerador durante una noche y luego se separa por filtración el cristalizado. Se filtran las aguas madres obtenidas a través de una columna conteniendo 4,5 kg de óxido de aluminio (grado de actividad II; neutro) con cloruro de metileno y se combinan las fracciones uniformes según cromatografía de capa delgada y se evaporan en vacío. El residuo así obtenido se combina con el cristalizado
20. antes citado y se suspende en 1 litro aproximadamente de éter/cloruro de metileno (3:1). Se filtra la suspensión y se vuelve a lavar el cristalizado con una pequeña cantidad de éter/cloruro de metileno (3:1). Después de secado en vacío a 40°C se obtiene 3-ciano-iminodibencilo uniforme según cromatografía de capa delgada de punto de fusión 164°C-165°C.
- 25.

EJEMPLO 2.

Se calienta a 210°C 1,10 g (0,005 mol) de 3-ciano-iminodibencilo y 0,25 g (0,0025 mol) de acetato

potásico. A esta temperatura se instilan durante 15 minutos, 1,74 g (0,010 mol) de dimetilaminopropil-dimetil-carbamato. A continuación se calienta la mezcla hasta 250°C durante 3 horas. Luego se enfría la mezcla hasta la temperatura del ambiente. Se trata la mezcla con 20 cc de agua y luego se extrae dos veces con 20 cc de cloroformo cada vez. Se lavan las fases clorofórmicas combinadas con 20 cc de agua y luego se separan los constituyentes básicos de los constituyentes neutros mediante extracción con 10 cc de ácido metansulfónico al 5% cada vez. Luego se alcaliniza la fase acuosa con solución acuosa de hidróxido sódico al 28% y se extrae con cloroformo. Después de secado sobre sulfato sódico se lleva a cabo la concentración bajo presión reducida. El residuo se destila a 200°C/0,05 mm de Hg. El destilado de color amarillo claro resultante cristaliza espontáneamente. Se obtiene 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminobencilo de punto de fusión 55-57°C.

20. EJEMPLO 3.

Se hierven bajo reflujo, durante 6 horas, en presencia de 5 cc de dimetilformamida, 1,30 g (0,0036 mol) de 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo y 0,41 g (0,0046 mol) de I-cianuro de cobre. Se enfría la mezcla hasta la temperatura del ambiente, se le adiciona 20 cc de cloroformo y se filtra la mezcla resultante. Se lava la fase clorofórmica con agua, se seca y se evapora. En calidad de residuo queda un aceite pardo con la composición siguiente (según cromatografía

gaseosa): 72% de 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo, 4% de 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo, 16% de 3-ciano-iminodibencilo y 1% de 3-bromo-iminodibencilo. La purificación del producto
5. bruto puede llevarse a cabo como sigue:

Se disuelve el aceite pardo en 20 cc de cloroformo y se extrae tres veces con 10 cc de ácido metansulfónico al 5%. Se lava la porción acídica con
10. 20 cc de acetato de etilo y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso concentrado. Se extrae la emulsión resultante por dos veces con 20 cc de cloroformo cada vez. Se combinan las fases clorofórmicas, se lava con 50 cc de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida. El residuo oleoso se destila
15. bajo presión fuertemente reducida. Se obtiene 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo en forma de un aceite amarillo de punto de fusión 240°C/0,12 mm de Hg que cristaliza durante la noche; punto de fusión 53-55°C.

20. El 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se lava 1,50 g de dispersión de hidruro sódico (50% en aceite mineral) con 10 cc de n-hexano y se
25. suspende en 5 cc de N,N-dimetilformamida. Se instila esta suspensión a la temperatura del ambiente y durante 10 minutos a una solución de 2,2 g de 3-bromo-iminodibencilo en 5 cc de dimetilformamida. Se agita la solución resultante a 70°C durante un cuarto de hora, se

- enfria hasta la temperatura del ambiente y se trata a gotas con una solución de 3,67 g de cloruro de N,N-dimetilaminopropilo en 4 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla a 60°C durante 16 horas y se trata subsiguientemente con 40 cc de agua. Se extrae la emulsión resultante por dos veces con 20 cc de acetato de etilo. Se combinan los extractos de acetato de etilo, se lavan ocho veces con 50 cc de agua y se extraen por tres veces con 20 cc de ácido metansulfónico al 10%. Se lava la porción acídica dos veces con 20 cc de acetato de etilo y se alcaliniza de nuevo con solución concentrada de hidróxido sódico. Se extrae el producto básico por dos veces con 30 cc de cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El residuo oleoso pardo se destila bajo presión fuertemente reducida. Se obtiene el 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de punto de fusión 230°C/0,08 mm de Hg.

EJEMPLO 4.

- Se calienta 1,90 g del (éster N,N-dimetilaminopropilico del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxilico bajo presión reducida hasta 170°C durante 3 horas y hasta 210°C durante 1 hora. El aceite pardo obtenido se recoge en 30 cc de cloroformo y se extrae por dos veces con 20 cc de ácido metansulfónico 1-N. Se lavan los extractos acídicos con 30 cc de acetato de etilo y se alcaliniza a continuación con solución concentrada de hidróxido sódico. Se extrae el producto básico resultante por dos veces con 20 cc de cloroformo cada vez.

Se lava la solución orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene 3-ciano-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de punto de fusión 53^o-55^oC.

5. El (éster N,N-dimetilaminopropílico) del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxílico utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se disuelve 2,70 g de 3-ciano-iminodibencilo en 20 cc de ortoxileno. Se conduce en la solución una ligera corriente de fosgeno, secada con ácido sulfúrico, que se calienta a 100^oC durante 7 horas. A continuación se agita la solución a la misma temperatura durante 3 horas y luego se evapora el disolvente. Se obtiene 3-ciano-5-clorocarbonil-iminodibencilo de punto de fusión 129^o-130^oC.

15. Se disuelven 2,89 g de 3-ciano-5-clorocarbonil-iminodibencilo junto con 1,13 g de 3-dimetilaminopropanol, en 20 cc de benceno y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 18 horas bajo gasificación de argón.

20. La solución resultante se alcaliniza con 5 cc de hidróxido sódico acuoso 2-N y se lava cuatro veces con 70 cc de agua cada vez. Se extrae la fase bencénica dos veces con 50 cc de ácido metansulfónico acuoso 1-N cada vez y se lavan las fases acuosas con 20 cc de acetato de etilo. Se combinan las fases acuosas, se alcalinizan con hidróxido sódico acuoso concentrado y se extraen dos veces con 30 cc de cloroformo cada vez. Se combinan las fases clorofórmicas, se lavan con agua, se secan so-

25.

bre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. Se obtiene el (éster N,N-dimetilaminopropílico) del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxílico en forma de un aceite pardo.

5. Los ejemplos que siguen ilustran preparados farmacéuticos proporcionados mediante el presente invento y su producción.

EJEMPLO A

Producción de pastillas:

| | | |
|-----|-----------------------------|--------------|
| 10. | Ingrediente activo | 50 g |
| | Lactosa | 202 g |
| | Almidón de maíz | 80 g |
| | Almidón de maíz hidrolizado | 20 g |
| 15. | Estearato de calcio | <u>8 g</u> |
| | | <u>360 g</u> |

20. El ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz hidrolizado se mezclan y granulan con agua hasta formar una pasta viscosa. Esta pasta se pasa a través de un tamiz y a continuación se seca a 45°C durante una noche.

25. El granulado seco se pasa a través de un tamiz y se mezcla a continuación con el estearato de calcio. La mezcla obtenida se comprime para formar pastillas con un peso de 360 mg y con un diámetro de alrededor de 10 mm:

EJEMPLO B

Producción de pastillas:

| | | |
|----|------------------------------|--------------|
| | Ingrediente activo | 25,0 g |
| | Lactosa | 114,0 g |
| 5. | Almidón de maíz | 50,0 g |
| | Almidón de maíz gelatinizado | 8,0 g |
| | Estearato cálcico | <u>3,0 g</u> |
| | | 200,0 g |

10.

Se mezcla íntimamente entre sí el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz gelatinizado. La mezcla se pasa a través de una máquina desmenuzadora y a continuación se humedece con agua hasta obtener una pasta espesa. La masa

15.

húmeda se pasa a través de un tamiz. El granulado húmedo se seca a 45°C. Se mezcla a fondo el granulado seco con el estearato de calcio. Ahora se comprime el granulado para formar pastillas con un peso de 200 mg y con un diámetro de unos 8 mm.

20.

EJEMPLO C

Producción de cápsulas:

| | | |
|-----|--------------------|--------------|
| | Ingrediente activo | 25,0 g |
| | Lactosa | 160,0 g |
| | Almidón de maíz | 30,0 g |
| 25. | Talco | <u>5,0 g</u> |
| | | 220,0 g |

- Se mezcla íntimamente el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz y se pasa a través de una máquina desmenuzadora. Ahora se combina la mezcla a fondo con el talco y se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura.
- 5.

EJEMPLO D

Producción de una forma de dosificación parenteral:

Cada ampolla de 1 cc contiene:

| | | |
|-----|-------------------------------------|----------------------------|
| | Ingrediente activo | 10,20 mg (2% en exceso) |
| 10. | Acido metansulfónico para inyección | 2,22 mg |
| | Glucosa para inyección | 40,0 mg |
| | Agua para inyección c.s. hasta | 1 cc |

- En un recipiente de vidrio se disuelven consecutivamente, con agitación y a la temperatura del ambiente, en 8000 cc de agua para inyección:
- 15.

22,2 g de ácido metansulfónico para inyección
102 g de ingrediente activo y
400 g de glucosa

- A continuación se adiciona agua para inyección hasta un volumen total de 10,000 cc. La solución se filtra asépticamente, se envasa en ampollas incoloras, se gasea con nitrógeno y se cierran las ampollas o bien se envasa en ampollas incoloras, se gasea con nitrógeno, se cierran las ampollas y a continuación se esterilizan en una corriente de vapor o en autoclave a 120°C durante 30 minutos.
- 20.
- 25.

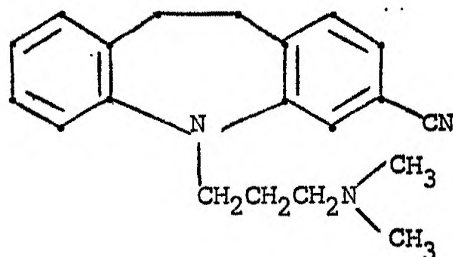
El procedimiento anterior también puede llevarse a cabo utilizando la cantidad correspondiente de ácido clorhídrico en lugar de ácido metansulfónico.

N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de 3-ciano-N-(N,N-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, de la fórmula

5.

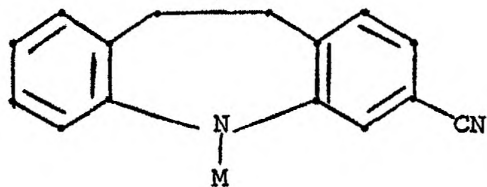


(I)

10.

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto N-derivado de 3-ciano-
-iminodibencilo de la fórmula general

15.



(II)

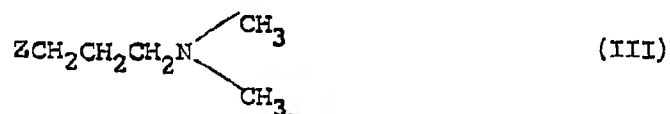
20.

en donde

25.

M representa un átomo de metal alcalino, con un compuesto de la fórmula general

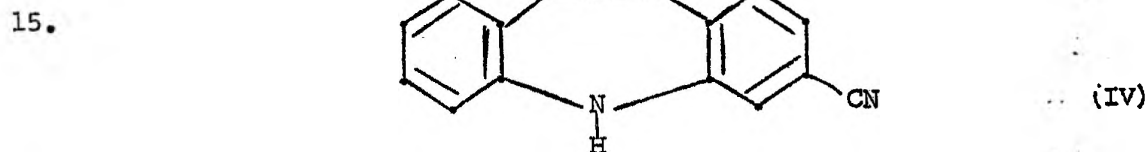
- 32 -



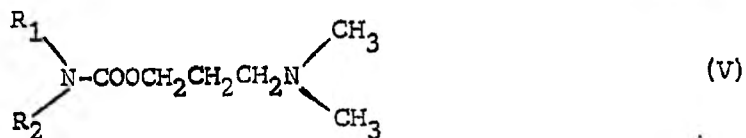
en donde

5. Z representa un grupo partiente, y si se desea, convertir la base de la fórmula I obtenida en una sal de adición de ácido, de preferencia en clorhidrato.

10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante de su realización, se hace reaccionar el 3-ciano-iminodibencilo de la fórmula



20. con un compuesto de la fórmula

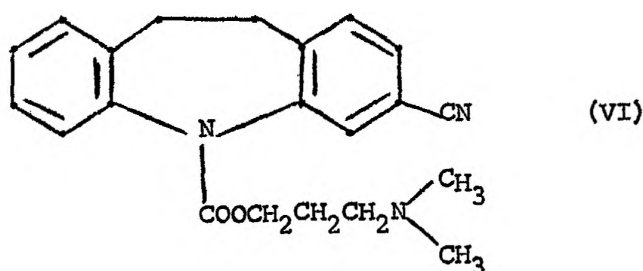


25. en donde

R_1 y R_2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o
 R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal, y se desea se convierte la base de la fórmula I obtenida en una sal de adi-

ción de ácido, preferentemente en clorhidrato.

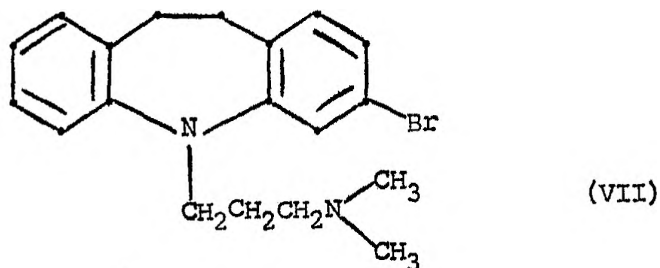
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en otra variante de su realización, se calienta un compuesto N-derivado de 3-ciano-iminodibencilo, concretamente el (éster N,N-dimetilaminopropílico) del ácido 3-ciano-iminodibencil-5-carboxílico de la fórmula
- 5.



10.

y, si se desea, se convierte la base de fórmula I obtenida en una sal de ácido, preferentemente en clorhidrato.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en otra variante de su realización, se hace reaccionar un N-derivado de 3-cianoiminodibencilo, concretamente el 3-bromo-N-(N,N-dimetilaminopropil)-iminodibencilo de la fórmula
- 15.



20.

con I-cianuro de cobre, y, si se desea, se convierte la base de la fórmula I obtenida en una sal de adición de ácido, pre-

ferentemente en clorhidrato.

5. Procedimiento, de conformidad con las reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de realización, se hace reaccionar N-sodio-3-cianoiminodibencilo con cloruro de N,N-dimetilaminopropilo, conduciéndose la reacción preferentemente en dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C.

6. Procedimiento para la preparación de 3-ciano-N-(N,N-dimetilamino-propil)-iminodibencilo.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 34 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Octubre de 1977

JAI ME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO