

176166

PATENTE DE INVENCION
=====

CIBA. Case 2326/ 1 + 2
=====

176166



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas aminas"

=====

Solicitantes: C I B A, Société Anonyme, domiciliada en
Basilea, Suiza.

=====

- Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de nuevas aminas, cuyo procedimiento está caracterizado porque se ponen en reacción fluorantenos hidrogenados con halogenuros alquílicos que, contienen un grupo básico, estando presentes agentes que desdoblan halogenohídrico, convirtiendo eventualmente en un grupo básico los sustituyentes, aptos de ser transformados en un grupo básico, y tratando, si así se desea, los compuestos así obtenidos con agentes reductores y/o cuaternizándolos.
- 5.
10. Como materia inicial se emplea especialmente el 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno. Pero, también se prestan sus productos de sustitución con un átomo de hidrógeno en posición "1", como por ejemplo el 2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-

176166



- 2 -

- tetrahidrofluoranteno. El radical de alquilo
15. de los halogenuros alquílicos utilizados para la reacción puede ser recto o ramificado, o bien dispuesto como parte de un ciclo. Estos halogenuros alquílicos contienen como grupos básicos, por ejemplo un grupo amínico sustituido por radicales alifáticos, alicíclicos, aralifáticos o
20. heterocíclicos, pudiendo también estar representado el átomo de nitrógeno por una parte de un ciclo, por ejemplo del ciclo piperidínico o morfolínico. Sustituyentes que pueden ser transformados en grupos básicos son, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos oxi, acilamino o nitrilo.
25. Particularmente queremos citar los siguientes componentes de la reacción: cloretildietilamina, cloretildibutilamina, cloretilopiperidina, cloretilomorfolina, cloropropilodimetilamina, bromopropilodietilamina, clorobutilodietilamina, cloropentilopiperidina, halogenuros dimetilaminociclohexílicos, piperidinas halógeno-N-alquílicos, tales como
30. 3-cloro-N-metilo-piperidina, 1-cloro-2-oxietano, 1 bromo-3-cloropropano, éster del ácido 1-cloro-2-oxietano-p-toluolsulfónico o cloroacetónitrilo.

- Se realiza la alquilación adecuadamente en
35. presencia de disolventes inertes, como por ejemplo, toluol, benzol, xilol, nitrobenzol y eventualmente en presencia de gases indiferentes, como nitrógeno. Queremos citar como agentes que desdoblan halogenohídrico: metales alcalinos y térreo-alcalinos, como sodio, potasio, litio, calcio; sus
40. amidas, hidridos, compuestos hidrocarburos o alcoholatos, por ejemplo amida sódica, hidrido sódico, litio butílico, potasio fenílico, litio fenílico, butilato terc. potásico o amilato terc. potásico. Si se obtienen en la reacción



- compuestos que contengan sustituyentes : bles de ser
45. transformados en grupos básicos , estos sustituyentes se convierten posteriormente en grupos básicos; así por ejemplo un grupo oxi se sustituye primero por un átomo de halógeno, tratando después los halógeno-compuestos así obtenidos con amoniaco o con aminas; un compuesto de acilamino se saponifica, o un nitrilo se transforma mediante reducción
50. en la correspondiente amina.

Los derivados de fluoranteno, parcialmente reducidos, así obtenidos, pueden todavía saturarse más con hidrógeno, por ejemplo, por medio de hidrógeno catalíticamente activado.

55. Las nuevas aminas forman fácilmente sales, por ejemplo con ácido clorhídrico, fosfórico o sulfúrico.

- La cuaternización de los compuestos de esta manera preparados puede efectuarse mediante tratamiento con halogenuros alquílicos o alquénílicos , con ésteres de ácido arilosulfónico, con sulfatos dialquílicos o halogenuros aralquílicos.
- 60.

- Los productos finales obtenidos según el procedimiento de la invención poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Así, por ejemplo, el 1-(β -dietilamino-etilo)-1, 2,3,4-tetrahidrofluoranteno muestra propiedades fuertemente espasmolíticas. Muestra además también un efecto farmacológicamente por completo nuevo que se traduce en el hecho de que la sensibilidad del centro del nervio vago para aferencias respiratorias se desplaza claramente en dirección inspiratoria. Los nuevos compuestos han de hallar aplicación terapéutica o pueden servir de productos intermedios.
- 65.
- 70.

En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, existiendo entre "parte en peso" y



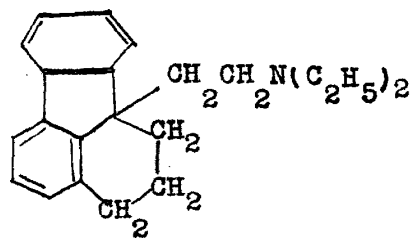
175166

75. "parte volumétrica", la misma relación que rige entre gramo y centímetro cúbico.

EJEMPLO 1.

80. 50 partes en peso de 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno y 35 partes en peso de β -cloretilo-dietilamina, se calientan durante varias horas en 200 partes vol. de toluol, en presencia de 12 partes en peso de amida sódica. Después de terminar la reacción, se agita la solución toluólica, primero con agua y después con ácido clorhídrico diluido. De este modo se precipita en forma cristalina el hidrocloruro del 1-(β -dietilamino-etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, de la fórmula

85.



90. Se puede recrystalizar el compuesto que funde entonces a 240-241° C. La base libre forma un aceite amarillo que hierve con 0'1 de presión, a 170-172° C. Partiendo de esta base, se pueden formar tambien otras sales, como por ejemplo un sulfato ácido que funde a 168-170° C.; un nitrato que funde a 158-160° C. y un fosfato que, cristalizado con 1 mol. de agua de cristal y después de secar intensamente, muestra un punto de fusión a 160-163° C. El fosfato se disuelve fácilmente en el agua, mientras las otras sales citadas se disuelven con menos facilidad.

95.

100. Tambien puede ponerse en reacción, primero el tetrahidrofluoranteno con fenilo potásico, dejando luego

176166

- 5 -



reaccionar el compuesto reactivo alcalino así formado, con cloretilodietilamina.

105. Por medio de reacción del 1,2,3,4,-tetrahidrofluoranteno con 3-cloro-N-metilo-piperidina, se obtiene en forma análoga el 1- \overline{N} -metilo-piperídilo-(3)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno.

EJEMPLO 2.

110. 41'2 partes en peso de 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno se calientan primero, en nitrógeno, a 100° C. con 8 partes en peso de amida sódica y se mantienen durante algunas horas a esta temperatura. Una vez terminada la formación de amoniaco, se adicionan, lentamente a 95-100° C. y a gotas, 45 partes en peso de β -cloretilodimetilamina, calentando todavía durante 2 horas al reflujo. Después de enfriar se adiciona agua, se extrae la solución toluólica con solución diluida de ácido fosfórico y se ajusta en forma alcalina la fracción acuosa. Se extrae con éter la base que se precipita, se seca la solución etérica sobre potasa, se evapora el éter y se destila el residuo en el vacío. De esta manera se obtiene el 1-(β -dimetilamino-
115. etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno en forma de un aceite que hierve, con una presión de 0,09 mm. a 150-154° C. Después de reposar corto tiempo, se forman cristales que
120. funden a 78-80° C; puede ser transformado en su hidrocloreuro que funde a 263° C.
125.

Para esta reacción es posible emplear también fenilo sódico, en lugar de amida sódica. Asimismo puede sustituirse el toluol por xilol.

130. Si se ponen en reacción 41'2 partes en peso de 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, en lugar de 45 partes en

176166

- 6 -



135. peso de β -cloretilo-dimetilamina, con 30 partes en peso de β -cloretilo-piperidina, se obtiene el 1-(β -piperidino-etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que hierve, con 0'07 de presión, a 175-185° C; su hidrocioruro funde a 278° C.
- Aplicando el mismo modo de trabajar, se obtiene de 33 partes en peso de γ -cloropropilo-piperidina, el 1-(γ -piperidino-propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que funde, con 0'05 de presión, a 180-185° C; forma
140. un hidrocioruro que funde a 215° C.
- Asimismo se obtiene, partiendo de 32'6 partes en peso de β -cloretilo-morfolina, el 1-(β -morfolino-etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que funde a 178° C., con una presión de 0'05, fundiendo a 85-88° C; su hidrocioruro funde a 228-232° C.; el picrato a 202-203° C.
145. De la misma manera se puede obtener el 1-(γ -morfolino-propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, partiendo de 35'8 partes en peso de γ -cloropropilomorfolina, que hierve a 185-190° C. con una presión de 0'02, formando un clorhidrato
150. que funde a 223-226° C.
- De un modo análogo se obtiene, mediante reacción de 41'2 partes en peso de 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno con 30 partes en peso de γ -cloropropilo-dietilamina, el 1-(γ -dietilamino-propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno,
155. que hierve a 165° C. con una presión de 0'04 y cuyo hidrocioruro funde a 194-195° C., teniendo su picrato un punto de fusión entre 154 y 156° C.; asimismo, con 42 partes en peso de β -cloretilo-dibutilamina, el 1-(β -dibutilamino-etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno,
160. en forma de un aceite que hierve a 165° C. con una presión de 0'005; su hidrocioruro funde a 179-180° C.

176166



- 7 -

- Utilizando en cada caso 12'5 partes en peso de 2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, se obtiene en la reacción con 5'9 partes en peso de β -cloretilo-
165. dimetilamina, el 1-(β -dimetilamino-etilo)-2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que hierve a 141-143° C. con una presión de 0'02 y cuyo clorhidrato funde a 220-222° C.; y con 7 partes en peso de β -cloretilodietilamina, el 1-(β -dietilamino-etilo)-
170. 2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, que hierve a 140-145° C., con una presión de 0'02 y cuyo clorhidrato funde a 205-207° C.

- Partiendo de estas aminas, y mediante tratamiento con agentes cuaternizadores, por ejemplo con bromuro
175. metílico, se pueden obtener los correspondientes compuestos cuaternarios, por ejemplo el bromometilato del 1-(β -dimetilamino-etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que funde a 215-216° C. y el bromometilato del 1-(γ -piperidino-propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno
180. que funde a 90° C.

- En forma análoga, como en las reacciones antes citadas, se puede también hacer reaccionar el 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno con 1-cloro-2-oxi-etano o 1-bromo-3-oxi-propano. En el 1-(β -oxi-etilo), respectivamente 1-(γ -oxi-propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno
185. se sustituye después el grupo oxo por un átomo de halógeno por ejemplo, por cloro, mediante cloruro tionílico, poniendo luego el halógeno-compuesto así obtenido en reacción con amoníaco, con aminas primarias o secundarias, como
190. metilamina, dimetilamina, dietilamina, piperidina o dibutilamina. De esta manera se obtiene, aparte de los

178166



- 8 -

compuestos arriba citados, por ejemplo el 1-(β -amino-
etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, el 1-(γ -amino-
propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, el 1-(β -metilamino-
195. etilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno, y el 1-(γ -metilamino-
propilo)-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
200. hacerse constar que las disposiciones anteriormente
indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en
cuanto no altere su principio fundamental. También se
hace constar que dicho invento corresponde a una patente
presentada en Suiza, con fecha 21 de diciembre de 1945,
205. nº 7726 acogándose por lo tanto a los beneficios que
conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo
lo que constituye la esencia del referido invento y por
lo que se solicita patente de invención, por veinte
años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas
aminas"; caracterizándose por lo siguiente:
210.

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas
aminas, caracterizado porque se ponen en reacción fluoran-
tenos hidrogenados con halogenuros alquílicos que contienen
un grupo básico estando presentes agentes que desdoblan
215. halogenohídrico, convirtiendo eventualmente en un grupo
básico los sustituyentes, aptos de ser transformados en un
grupo básico, y tratando, si se desea, los compuestos así
obtenidos con agentes reductores y/o cuaternizándolos.

2º.- Procedimiento para la obtención de nuevas
220. aminas, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se
emplea como materia prima el 1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno.

176166

- 9 -



3^a.- Procedimiento para la obtención de nuevas aminas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

225.

Madrid, 20 de diciembre de 1946.

CIBA, Société Anonyme

Por Poder de J. M. ALVAREZ