

181943

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

CIBA. Case 2326/3/E



181943

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente
"principal nº 176.166 concedida en 21 de diciembre de
"1946, sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
"NUEVAS AMINAS".

=====

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

=====

- En la patente principal nº 176.166 se describe 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 cuaterniz ndolos. En dicha patente principal no se citan 1,2-dihidrofluorantenos como materias primas.
5.
10.

Ahora bien, forma objeto del presente primer certi-



15. ficado de adición, un procedimiento para la obtención de nuevas aminas segun la patente principal nº 176.166, y se caracteriza por el hecho de que se emplean como materias primas 1,2-dihidrofluorantenos. Especialmente se pone en reacción el fácilmente accesible 2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno.
20. El radical alquilico de los alquiloalogenuros empleados para la reacción, puede ser recto o ramificado, o bien dispuesto como parte de un ciclo. Dichos alquiloalogenuros contienen como grupos básicos, por ejemplo, un grupo amino sustituido por radicales alifáticos, alicíclicos, aralifáticos o heterocíclicos, pudiendo el átomo de nitrógeno formar también una parte del ciclo, por ejemplo del ciclo piperidínico o morfolinico.
25. Sustituyentes susceptibles de ser transformados en grupos básicos, son, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos oxi, acilamino o nitrilo. Particularmente queremos citar los siguientes componentes de reacción: cloretilo-dietilamina, cloretildibutilamina, cloretilopiperidina, cloretilomorfolina, clorpropilodimetilamina, bromopropilodietilamina, clorisopropilodimetilamina, bromoisopropilodietilamina, clorbutilodietilamina, cloropentilopiperidina, halogenuros dimetilaminociclohexílicos, piperidinas halógeno-N-alquílicas, como piperidina 3-cloro-N-metílica, 1-bromo-3-cloropropano, éster 1-cloro-2-oxietano-p-toluol-sulfónico, o cloracetónitrilo.
30. La alquilación se realiza adecuadamente en presencia de disolventes inertes, como por ejemplo, toluol, benzol, xilol, nitrobenzol, y eventualmente en presencia de gases indiferentes, tales como nitrógeno. Como agentes que desdoblan halogenohídrico queremos citar: metales alcalinos y térreo-alcalinos, tales como sodio, potasio,
35. 40. 45.



- litio, calcio, sus amidas, hidridos, compuestos de hidrocarburos o alcoholatos, por ejemplo, amida sódica, hidrido sódico, butilo lítico, fenilo potásico, fenilo lítico, terc. butilato potásico o terc. amilato
50. potásico. Si se obtienen en la reacción compuestos que contienen sustituyentes susceptibles de ser transformados en grupos básicos, se transformarán dichos sustituyentes posteriormente en grupos básicos. Así, por ejemplo, se sustituye un grupo oxi, primero
55. por un átomo de halógeno, tratando los halógenocompuestos así obtenidos con amoniaco o con aminas; se saponifica un compuesto acilamínico, o bien se transforma un nitrilo, mediante reducción, en la correspondiente amina.
60. Los derivados de dihidrofluoranteno así preparados pueden saturarse todavía más con hidrógeno. Así se forman por medio de hidrógeno, por ejemplo en presencia de un catalizador de níquel, los derivados de tetrahydrofluoranteno, debidamente descritos en la patente
65. principal.
- Las nuevas aminas forman fácilmente sales, por ejemplo, con ácido clorhídrico, fosfórico o sulfúrico.
- La cuaternización de los compuestos así obtenidos puede realizarse mediante tratamiento con halogenuros alquílicos, halogenuros alquénílicos, ésteres arilosulfónicos, sulfatos dialquílicos o halogenuros aralquílicos.
70. Productos obtenidos según el procedimiento de la invención han de hallar aplicación terapéutica, o sirven de productos intermedios.
75. En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre



181943

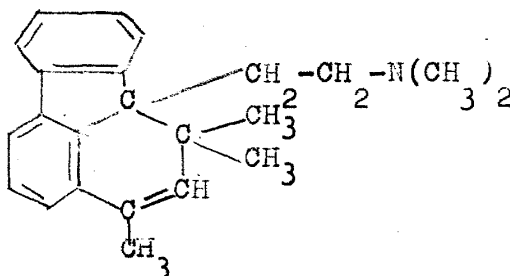
- 4 -

parte en peso y parte volumétrica la misma relación que existe entre el gramo y el centímetro cúbico.

EJEMPLO 1.

80. 11 partes en peso de 2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno se disuelven en 100 partes en peso de xilol y se adicionan, en atmósfera de nitrógeno, 2'1 partes en peso de amida sódica pulverizada, a una temperatura de reacción de 100 - 110° C. Manteniendo la mezcla de
85. reacción todavía durante 3 horas a esta temperatura, se agregan en porciones sucesivas, 20 partes en peso de β -cloretildimetilamina y se calienta durante 6 horas al reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, se extrae la misma con un ácido mineral diluido, de la
90. solución se libera la base con álcali y se destila en el vacío. De este modo se obtiene el 1-(β -dimetilamino-etilo)-2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno, de la fórmula

95.



100. Dicho compuesto representa un aceite altamente viscoso, insoluble en el agua, y hierve entre 136-138° C. a 0'07 mm. de presión, formando un clorhidrato que funde a 159-162° C.

105. El 1-(β -dimetilamino-etilo)-2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno se puede hidrogenar con hidrógeno, en presencia de un catalizador de níquel, formando el



1-(β -dimetilamino-etilo)-2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que hierve entre 141-143° C., a una presión de 0'02 mm.; su clorhidrato funde a 220-222° C.

110. EJEMPLO 2.

11 partes en peso de 2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno disueltas en 100 partes vol. de toluol, se agregan, en atmósfera de nitrógeno, a 2'1 partes en peso de amida sódica pulverizada, imperando una temperatura

115. de reacción de 100-105° C. Al cabo de 3 horas se adicionan 11 partes en peso de β -cloretildietilamina y, siguiendo el método de trabajo segun ejemplo 1, se obtiene el 1-(β -dietilamino-etilo)-2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno en forma de un aceite que hierve, con una presión de 0'01 mm. a 148-152° C.; su clorhidrato funde a 187-189° C.

120. Tratando con hidrógeno activado catalíticamente, se obtiene de dicho compuesto el 1-(β -dietilamino-etilo)-2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que hierve con una presión de 0'02 mm. a 140-145° C.; su clorhidrato funde a 205-207° C.

125. Si para la reacción antes descrita se emplea, en lugar de 11 partes en peso de β -cloretildietilamina, 11 partes en peso de γ -cloropropilopiperidina, se obtiene el 1-(γ -piperidino-propilo)-2,2,4-trimetilo-1,2-dihidrofluoranteno, en forma de un aceite que hierve, con una presión de 0'12 mm. a 158-160° C.; su clorhidrato funde a 119-121° C. Este compuesto puede transformarse mediante hidrógeno catalíticamente activado, en

130. 1-(γ -piperidino-propilo)-2,2,4-trimetilo-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno que hierve, con una presión de 0'1 mm., a 182° C.; su clorhidrato funde a 158-160° C. La reducción puede realizarse también mediante yodhídrico,



en presencia de fósforo y ácido acético glacial.

140.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en

145.

cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una Adición presentada en Suiza con fecha 31 de enero de 1947, nº 19516, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que

150.

constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Primer Certificado de Adición en España, "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 176.166 concedida en 21 de diciembre de 1946, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS AMINAS"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:

155.

1ª.= Mejoras en el procedimiento para la obtención de nuevas aminas, objeto de la patente principal, caracterizándose porque se ponen en reacción 1,2-dihidrofluorantenos con halogenuros alquílicos que contienen

160.

un grupo básico o bien un sustituyente susceptible de ser transformado en un grupo básico, estando presentes agentes que desdoblan halogenohídrico, transformando eventualmente en tal grupo básico los sustituyentes capaces de ser transformados en un grupo básico y, caso

165.

de desearlo, tratando los compuestos así obtenidos con agentes reductores y/o cuaternizándolos.

2ª.= Mejoras en el procedimiento para la obtención de nuevas aminas objeto de la patente principal, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose

170.

porque se utiliza como materia prima 2,2,4-trimetilo-

