

P - 11.084

Nº 67.387 Case U.S. 297185

20 9891
209891



22 JUN. 1953

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 22 East 40th Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE CICLIZACION"

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

El presente invento se refiere a compuestos cíclicos, y más en particular, a azacicloalcanos y al método para su preparación.

La preparación de los compuestos implica



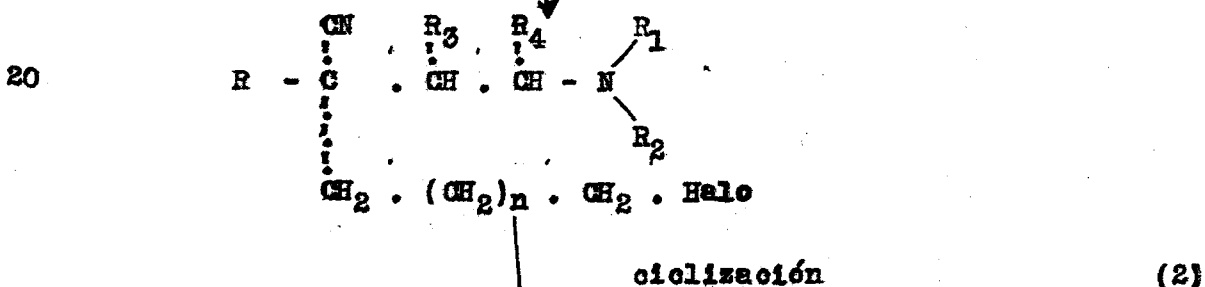
22 July

209891

5 como primera fase la alcoholación del 2-arilo-4-dialcohilamino butironitrilo con un éster o un haluro del ácido polimetileno sulfónico que contengan 3 a 6 grupos metilénicos, efectuándose esta reacción en presencia de un reactivo de hidrógeno activo. A continuación de la reacción de alcoholación, se cicliza el producto obtenido, para lo cual se emplea un disolvente altamente polar. El compuesto cíclico producido, se divide o se descompone después parcialmente, y como último proceso, se hidroliza el compuesto así tratado, después

10 de lo cual se esterifica con objeto de preparar el compuesto carbalcoxi, o bien se hace reaccionar el cianoazacicloalcano con un alcoholo de Grignard o litio-alcoholo, hidrolizándose después para formar un acil-azacicloalcano.

15 Las reacciones siguientes ilustrarán las diversas fases del procedimiento:



22 JUN



1953

20 9891

de la serie 2.486.792 - 796, no pueden ser empleados para preparar los mayores compuestos anulares del invento, puesto que los compuestos intermedios cuaternarios de anillo de 7 - 12 miembros deseados, que se producen por la reacción (2) del procedimiento más arriba formulado, no se forman siguiendo las instrucciones de las susodichas patentes. Por consiguiente, las exposiciones de dichas patentes no pueden alcanzar a proteger los compuestos de anillo mayores.

En las fórmulas de más arriba, R se supone representa un radical arilo, específicamente, un radical fenilo o naftílico o bencilhidrónico sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos en un anillo, que pueden estar en cualquier posición y oscilando de uno a tres, son radicales alcohol inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, hidroxilo, acilo y aciloxi alifáticos, amino y mono- y diamino, sustituidos por alcohol inferior.

Los radicales R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, pretenden representar alcoholes inferiores y preferiblemente alcoholes de los 4 átomos de carbono. Los radicales R_3 y R_4 pueden representar, o bien grupos hidrógenos, o bien grupos metálicos o estílicos.

Teniendo en cuenta el reactivo di-halo-alcano, la designación "halo" representa indistintamente cloro, bromo o yodo. Debe tenerse en cuenta, que ambos grupos de halógeno pueden ser iguales, es decir, representar ambos bromo, por ejemplo, o bien pueden ser distintos, es decir, representar el uno bromo, por ejemplo, y el otro, cloro.

22 JUN



1953

20 9891

El radical R_5 representa un ester alcohilo inferior o un grupo acilo alifático inferior unido al anillo de carbono en el carbono carbonilo, con el grupo alcohilo preferiblemente sin tener más de 3 átomos de carbono.

5 La designación "n" quiere significar un número entero, del 1 al 6 inclusive.

Los compuestos de partida que reúnan los requisitos más arriba reseñados, que pueden prepararse por procedimientos bien conocidos, se hacen reaccionar en presencia de un reactivo de hidrógeno activo, preferiblemente una amida de metal alcalino, tal como la amida sódica, potásica o lítica, si bien también son eficaces el fenil-sodio, el fenil-litio y el butil-litio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que puede ser, o bien éter etílico, o bien un hidrocarburo aromático, tal como el benceno, el tolueno o el xileno. Substancialmente deben emplearse condiciones anhidras para obtener resultados óptimos, así como también es preferible para la reacción, aunque esto no es necesario, una atmósfera inerte, tal como gas nitrógeno. La reacción transcurre fácilmente a temperaturas corrientes, y si bien se prefiere una temperatura ambiente o de aproximadamente 10° a 35°C , puede operarse también dentro de la gama más amplia de alrededor de -10° C a alrededor de 50° C.

25 La ciclización del producto alcohilado produce nuevos y útiles compuestos amónicos cuaternarios cíclicos. Se ha comprobado, que al calentar un nitrilo de



20 9891

5 ácido arilo-terciario-amino-halcaproico o de un ácido más altamente graso, en presencia de un compuesto orgánico altamente polar con una constante dieléctrica o momento dipolar relativamente altos, tiene lugar una ciclización del amino-halcalcano, de lo cual resulta la formación de un compuesto amónico cuaternario cíclico. La temperatura de la reacción puede oscilar entre unos 70° a unos 120°C, hallándose la temperatura preferible en las proximidades de los 100° C.

10 El procedimiento preferido para la realización de la reacción de ciclización comprende la solubilización del aminonitrilo en el disolvente polar para formar una solución que oscile entre aproximadamente 0,1 - 5,0 moles por litro, y el calentamiento de la mezcla, hasta que no se precipite ya más sal. Si se desea, puede emplearse adicionalmente al disolvente polar, cualquier otro disolvente que haga al producto de la reacción menos soluble en aquél. Así han demostrado ser adecuados en mezcla con el disolvente polar, los disolventes hidrocarburos tales como heptano, benceno, tolueno, xileno, etc. Mientras que 15 la dilución preferible en el disolvente es aproximadamente de 1,0 mol por litro o de la gama más arriba indicada, pueden obtenerse resultados satisfactorios con una dilución tan alta como la de 0,01 mol o en sus proximidades. Si bien 20 se ha indicado, que la propia concentración del producto de la alcoholación en el disolvente o en los disolventes, puede prepararse sencillamente y calentada, se puede tam-

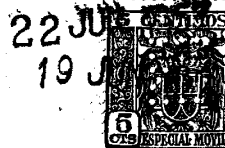


20 9891

bien llevar a cabo la reacción calentando el disolvente, y admitiendo en él el producto de la alcoholización en pequeñas cantidades. Se ha comprobado, que a altas concentraciones, tales como de aproximadamente 5,0 moles o más, los rendimientos de la reacción son excelentes, pero es pobre la calidad del producto, mientras que a concentraciones bajas, tales como 0.001 molar y más bajas, si bien la calidad del producto es buena, los rendimientos son tan bajos, que convierten en antieconómico al procedimiento.

El disolvente polar elegido ha demostrado ser un factor importante en el proceso de ciclización. Se ha descubierto, que los disolventes altamente polares, dan resultados muy satisfactorios, poseyendo tales disolventes un momento dipolar en condiciones normales (20° C) de alrededor de 2,5 unidades debe a alrededor de 4,5 unidades debe o algo menos. La constante dieléctrica debe tener un valor (epsilon) de más de 10, y preferiblemente alrededor de 15 a 40, medida en condiciones normales. El disolvente elegido debe tener también un punto de ebullición de aproximadamente 70° C.

Para preparar los nuevos azacicloalcanos, se descompone la sal cuaternaria para separar el haluro de alcoholo. Esta reacción de descomposición se lleva a cabo calentando el cuaternario en la gama de aproximadamente 200 a alrededor de 250° C. Si así se desea, puede emplearse un disolvente orgánico inerte, eligiéndose dicho disolvente con una gama de ebullición dentro de la gama de la



20 9891

temperatura reactiva indicada, y en condiciones de reflujo. La tetralina, el nitrobenzeno, y los alcoholes más elevados, han demostrado ser especialmente eficaces. En el caso de la tetralina, la sal cuaternaria es insoluble en ella, pero al ir progresando la reacción, el azaciocalcano se disuelve. Por otra parte, los alcoholes mencionados son por lo menos disolventes parciales para la sal cuaternaria, así como para el producto de la reacción.

10 Cuando el producto de la reacción cíclica permanece en solución en el disolvente, puede separarse por un procedimiento de extracción por disolvente. Para tal fin, se extrae la mezcla de la reacción con un ácido mineral concentrado, en solución acuosa, que se separa y se lava. El extracto lavado, es hecho alcalino y se extrae
15 después por disolvente, empleando éter u otro disolvente, en el cual la base libre sea soluble. Esta última puede entonces aislarse mediante destilación del disolvente.

20 Prosiguiendo la descomposición de la sal cuaternaria para obtener un aminonitrilo cíclico, se puede, o bien hidrolizar a este último para convertirlo en ácido, después de lo cual se esterifica, o bien se puede transformar en un grupo acilo por medio de alcoholito o de un alcoholito de Grignard, seguido de hidrólisis. Para formar el éster ácido, se hidroliza el aminonitrilo en
25 condiciones o bien ácidas, o bien alcalinas. Para la hidrólisis ácida, puede emplearse cualquier ácido fuerte, tal como el ácido fosfórico siruposo, el ácido bromhídrico concentrado,



20 9891

etc., si bien es preferible el ácido sulfúrico al 80 - 95%. Es igualmente factible la hidrólisis alcalina, obteniéndose el producto deseado por ejemplo partiendo de hidróxido de potasa en un glicol alcohileno. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo a una temperatura de alrededor de 100 - 150° C, siendo preferible la gama de aproximadamente 110 - 120° C.

El ácido o la sal cíclicos, obtenidos como productos de la fase de hidrólisis, se esterifican a continuación, empleando un alcohol alifático inferior substancialmente anhidro, siendo preferible uno que no tenga más de tres átomos de carbono, y aún más preferible, el emplear alcohol etílico. El éster cíclico final, puede ser obtenido por concentración de la mezcla de la reacción de esterificación neutralizándose con una solución alcalina acuosa, extrayendo la base libre por un disolvente selectivo, y destilando finalmente el agente disolvente.

Para formar acil-azacicloalcanos, se disuelve el nitrilo en éter absoluto y se añade esta solución a $R_5.MgBr$ ó $R_5.Li$, en éter absoluto. R_5 representa el radical más arriba indicado. La reacción se efectúa inmediatamente. La reacción de adición se completa calentando el baño de vapor y, si fuera necesario, sustituyendo el éter por tolueno. La mezcla de la reacción se vierte sobre hielo en presencia de ácido clorhídrico, calentado suavemente para hidrolizar el compuesto imino formado como intermedio. El producto acil-azacicloalcano se encuentra entonces en

225



20 9891

la capa acuosa, y se obtiene separando las dos capas, convirtiendo alcalina la capa acuosa, y extrayéndose con éter. El extremo de éter se destila entonces, para obtener el producto deseado.

5 Como una ilustración específica del proceso, el procedimiento siguiente servirá para describir el invento con mayor detalle.

Ejemplo

1-dimetilamino-3-ciano-3-fenil-6-bromohexano

10 0,35 mol (65,8 g) de 2-fenil-4-dimetilamino-butironitrilo en 350 cm³ de éter absoluto, fueron vertidos gota a gota durante una hora en una suspensión removida de 0,45 mol (17,5 g) de sodamida en 350 cm³ de éter absoluto, manteniéndose la mezcla de la reacción bajo una atmósfera

15 de nitrógeno seca. La mezcla fué agitada durante otra hora a temperatura ambiente, y después otra hora más a temperatura de reflujo. Se diluyó la mezcla con 250 cm³ de éter absoluto, se enfrió en un baño de hielo, y a continuación, se añadió de una sola vez, mientras se agitaba, una solución

20 de 0,37 mol (74,7 g) de bromuro de trimetileno en 250 cm³ de éter absoluto. La suspensión amarilla se siguió agitando durante una hora a temperatura de baño de hielo, después otra hora a temperatura ambiente, y finalmente durante tres horas a temperatura de reflujo. Se enfrió la mezcla,

25 y el bromuro sódico, que había precipitado en rendimiento cuantitativo, fué extraído por filtración, y lavado con éter. El filtrado etéreo, ligeramente amarillento,

22 JUL



1953

209891

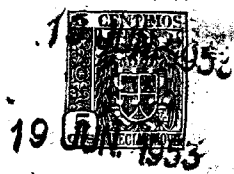
contenía el producto. Este compuesto pudo ser almacenado durante algún tiempo en un disolvente de hidrocarburo, por ejemplo, n-heptano, a 45°C.

En lugar del butironitrilo empleado en el procedimiento anterior, puede partirse también de otros γ -aminobutironitrilos terciarios α -arilados, tales como 2-(m-anisil)-4-dimetilaminobutironitrilo, 2-(o-anisil)-4-dimetilaminobutironitrilo, 2-(m-nitrofenil)-4-dimetilaminobutironitrilo, 2-bencilidrido-4-dimetilamino-3-metilbutironitrilo, 2-(β -naftil)-4-dimetilamino-4-metilbutironitrilo, 2-(p-tolil)-4-dietilaminobutironitrilo, 2-fenil-4-metiletilamino-butironitrilo, 2-(p-clorofenil)-4-di-n-butilaminobutironitrilo.

Como sustituyente del haluro en el procedimiento anterior, puede emplearse trimetileno-1,3-clorobromuro, trimetileno-1,3-dicloruro, trimetileno-1,3-bromoyoduro, trimetileno-1,3-diioduro, éster del ácido trimetileno 1,3-glicol di-p-tolueno sulfónico, éster del ácido trimetileno-1,3-clorohidrin-p-tolueno sulfónico, éster del ácido trimetileno-1,3-bromohidrin-metano sulfónico y los correspondientes haluros y esteres tetrametileno-1,4-, pentametileno-1,5-, hexametileno-1,6-, heptametileno-1,7 y octametileno-1,8-. La reacción tiene lugar sin dificultad, manteniéndose meramente las proporciones molares iguales en todos los casos.

25 Metobromuro de 4-fenil-4-ciano-N-metil azacicloheptano

Una solución en nitrobenzono 0,1 M de 1-dimetilamino-3-ciano-3-fenil-6-bromohexano, fué manteni-



20 9891

da a 100° durante una hora, con lo cual precipitó la sal cuaternaria; punto de fusión 246-247°. Peso Molecular teórico = 309; peso molecular hallado = 305.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{21}N_2Br$: Br = 25,83; C = 58,30; H = 6,84; N = 9,06

5

Hallado: Br = 25,25; C = 58,36; H = 7,04; N = 8,86

En lugar de nitrobenzono, pueden emplearse otros disolventes altamente polares, tales como por ejemplo orto-nitrotolueno, benzonitrilo, 2-nitropropano, e cetonas, tales como la cetona metilisobutílica, la cetona diisopropílica, la acetofenona, etc.

10

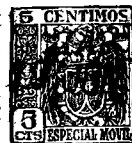
Preparación alternativa a través del metocloruro de 1-dimetilamino-3-ciano-3-fenil-6-clorohexano.

1,05 moles (197,4 g) de 2-fenil-4-dimetilamino butironitrilo en 0,5 l de éter absoluto, fueron añadidos a una suspensión agitada de 1,25 moles (5,25 g) de sodamida en 0,5 l de éter absoluto en una proporción que permitiera un suave reflujo del éter. El sistema se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Después de terminada la mezcla, se continuó el reflujo durante otras dos horas más. Se enfrió la mezcla a + 2°, y después, mientras se agitaba la mezcla se fueron añadiendo 1,11 moles (174,3 g) de clorobromuro trimetilénico en 0,2 l de éter absoluto a tal velocidad, que se mantuviera la temperatura por debajo de + 10°. Después de terminada la adición, se continuó removiendo la mezcla durante media hora en un baño de hielo. Se prosiguió dos horas más a temperatura ambiente, y finalmente se dejó

15

20

25



22
20 9891

reposar durante la noche. Las sales inorgánicas precipitadas fueron extraídas por filtración. El filtrado etéreo contenía el producto.

Metacloruro de 4-fenil-4-ciano-N-metil azacicloheptano

5 El éter en el filtrado obtenido más arriba, fué separado por destilación en el vacío parcial, bien por debajo de la temperatura ambiente, agregándose una cierta cantidad de o-nitrotolueno al residuo líquido, para preparar una solución 1,0 M. Esta solución se mantuvo a 100° du-
10 rante 15 horas. La sal cuaternaria precipitada fué extraída por filtración, lavada con acetona, y secada. El rendimiento fué 80% del teórico. El metacloruro puro funde a 265-6°, descomponiéndose. El cloruro metílico fué separado por el mismo método empleado para separar el bromuro metílico del compues-
15 to de metabromuro cuaternario. Empleando "undecanol" se obtuvo en cada caso un rendimiento de 86% del aminonitrilo cíclico.

4-fenil-4-ciano-N-metil azacicloheptano

0,02 mol (6,2 g) de la sal cuaternaria de
20 metabromuro fué puesta en suspensión en 150 cm³ de tetralina. Mientras se agitaba vigorosamente, se calentó la mezcla a su temperatura de reflujo, después de lo cual el sólido comenzó a desintegrarse y entrar en solución. La agitación y reflujo fueron continuados durante una hora, después de
25 lo cual se enfrió la mezcla, se añadió agua, y se separaron las capas. La solución en tetralina fué extraída con ácido clorhídrico 2M acuoso, se lavó el extracto ácido con éter,



20 9891

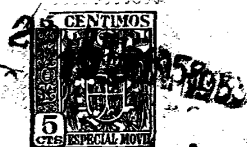
después de lo cual se le alcalinizó con hidróxido sódico acuoso, y se extrajo con éter. Los extractos de éter fueron secados, filtrados, y se separó el disolvente por destilación. La destilación en el vacío del residuo líquido proporcionó la amina terciaria, punto de ebullición 119-21°/ 5 0,25 mm. $n_D^{22} = 1,5341$, $d_4^{22} = 1,030$, M_D (calculado) = 64,76, M_D (observado) = 64,66.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{21}O_7N_5$: C = 54,20, H = 4,77, N = 15,80

10 Hallado : C = 54,18, H = 5,19, N = 15,41.

El proceso anterior puede realizarse también con alcoholes con punto de ebullición entre aproximadamente 200° y 250° C, en lugar de tetralina. Como ejemplo citaremos alcoholes tales como el alcohol n-decílico, el alcohol trimetil nonílico y el alcohol 5-etil-2-nonílico. El procedimiento siguiente emplea uno de dichos alcoholes. 15

6,2 g (0,02 mol) de metobromuro de 4-fenil-4-ciano-N-metil azacicloheptano fueron puestos en suspensión en 100 cm³ de 5-etil-nonanol-2. Mientras se agitaba vigorosamente, se llevó la mezcla a reflujo (225°), momento en 20 que el sólido comenzó a disolverse y dió principio la evolución de gas de bromuro metílico. Se continuó el agitado y el reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfrió la mezcla, se extrajo con ácido clorhídrico 3-N acuoso, se lavó 25 el extracto ácido con éter, se le basificó con hidróxido sódico 25% acuoso, y se extrajo con éter. El extracto de éter se secó sobre carbonato potásico anhidro, se filtró



20 9891

y se destiló. La amina terciaria se produjo a 132-62/0,35 mm; picrato, punto de fusión 174-175° C.

4-fenil-4-carbetoxi-N-metil azaciocloheptano

Una solución de 8,4 gramos (0,04 mol) del
5 aminonitrilo cíclico en 10,6 gramos de ácido sulfúrico con-
centrado y 2,6 gramos de agua, fué mantenida a 110 - 120°
(temperatura del baño) durante 3 horas. Después de ésto, y
mientras se agregaba repetidas veces etanol absoluto, fué
destilándose lentamente durante 16 horas etanol acuoso 95%.
10 La mezcla de la reacción se concentró hasta 50 cm³, se en-
frió, se vertió en 200 cm³ de una solución acuosa saturada
de carbonato sódico, fría, y se extrajo con éter. El extrac-
to de éter, después de secado y filtrado, produjo por des-
tilación el aminoéster, punto de ebullición 122-42/0,3 mm.
15 $n_D^{26} = 1,5210$; $d^{26} = 1,038$, M_D (calculado) = 76,1, M_D
(observado) = 76,9.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{23}O_2N$: C = 73,51; H = 8,86;
N = 5,36.

Hallado: C = 73,66; H = 8,89; N = 5,67.

20 Picrato, punto de fusión 169-70°/acetona-metanol.
Análisis: Calculado para $C_{22}H_{26}O_9N_4$: C = 53,90; H = 5,35;
N = 11,43

Hallado: C = 54,18; H = 5,39; N = 11,41.

Hidrocloruro, punto de fusión 139-41°/cetona diisopropílica-
25 éter.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{24}O_2NCl$: C = 64,55; H = 8,12;
N = 4,71; Cl = 11,91

2291111-1953

20 9001

Hallado: N = 4,94; Cl = 12,4; C = 64,15; H = 8,41

Las sales cuaternarias obtenidas por el procedimiento de ciclización más arriba descrito, son agentes humectantes muy apreciados. Los azacicloalcanos tienen muchos usos. Un empleo importante, es en la formación de compuestos cuaternarios alifáticos de cadena larga, que pueden prepararse de la manera conocida, haciendo reaccionar los cicloalcanos con un haluro alifático de cadena larga, que tenga de 8 a 18 átomos de carbono, tal como el bromuro laurílico, oscilando la temperatura de la reacción desde alrededor de 50° a alrededor de 150°C. Otro uso de estos compuestos alcoholenímicos se basa en su facultad para combinarse con la penicilina, formando sales con ella, siendo este procedimiento útil para la purificación de la penicilina e incluso para la obtención de sales penicilínicas de alto valor terapéutico. Además, por lo menos una serie de los azacicloalcanos formados, específicamente los azacicloheptanos, ha demostrado poseer efectos farmacológicos importantes, particularmente una acción analgésica inesperadamente buena.

Los usos anteriores se refieren igualmente a las bases libres como también a sus sales ácidas de adición.

Cuando se desea que el radical arilo incluya uno o más sustituyentes hidroxil en el anillo, las reacciones arriba descritas deberán emplear como reactivos los correspondientes compuestos alcoxi-sustituídos. Una vez formado el arilo-ciano-azacicloalcano alcoxi-sustituído, puede convertirse el grupo alcoxi en un grupo hidroxil, di-



2240 53
20 9891

solviendo el nitrilo en ácido bromhídrico 48% y calentando hasta que dé comienzo la evolución del bromuro alcohílico. Se mantiene la temperatura hasta que la reacción quede completa, después de lo cual se extrae el ácido excedente por medio de bomba. El residuo se esterifica a continuación, agregándose alcohol y ácido sulfúrico, y calentándose hasta reflujo durante la noche. La solución es vertida entonces sobre hielo, retirándose el catalizador de ácido sulfúrico, removiéndose con carbonato de bario en exceso. Las sales inorgánicas se extraen por filtración, y se concentra el filtrado a sequedad. El producto puede ser recristalizado desde alcohol.

Como ejemplo para la producción de sales de la base libre ciano, carbalcoxi o acilo, puede seguirse el procedimiento de preparación de sal de adición de ácido clorhídrico de 4-fenil-4-carbetoxi-N-metil-azacicloheptano.

0,1 mol de la base se disuelve en 10 cm³ de etanol absoluto, añadiéndose a gotas, mientras se enfría, 0,15 mol de ácido clorhídrico etanólico. El exceso de ácido clorhídrico y el etanol son separados a presión reducida y a 35-45°. El residuo se recibe en 75 cm³ de una mezcla al 1:1 diisopropilcetona - éter anhidro, se siembra, y se deja reposar durante 24 horas a +5°. El hidrocloreuro cristalizado es filtrado, lavado con éter y secado por H₂SO₄ concentrado a 25° y 0,2 mm durante 5 horas. Las sales siguientes pueden prepararse de la misma manera, empleando el ácido correspondiente e iguales proporciones de reactivos y disol-

229044

 20 9891

ventes: hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, sulfato ácido, fosfato, oleato, malato, tartrato, citrato, succinato, acetato, propionato, salicilato acético, etc.

De acuerdo con los procedimientos más arriba explicados, los compuestos siguientes, todos ellos estimados como de gran valor, entran dentro del alcance proyectado del invento. Tienen, por lo general, idénticos usos que los expuestos anteriormente para los azacicloalcanos, y pueden ser empleados, tanto en forma de bases libres, como de sus sales ácidas de adición.

	<u>Compuestos azacicloalcanos</u>	<u>Materiales de partida</u>
	4-fenil-4-carbetoxi-N-etil azacicloheptano	2-fenil-4-dietilaminobutironitrilo y trimetileno-1,3-dibromuro
15	4-fenil-4-carbometoxi-N-metil azacicloheptano	2-fenil-4-dimetilaminobutironitrilo y 1,3-di-tosiloxipropano
	4-(3'-hidroxifenil)-4-carbetoxi-N-metil azacicloheptano	2-(3-metoxifenil)-4-dimetilaminobutironitrilo y trimetileno-1,3-dicloruro
20	4-(3' hidroxifenil)-4-propionil-N-metil azacicloheptano	2-(3' metoxifenil)-4-dimetilaminobutironitrilo y bromuro de trimetileno
	4-fenil-4-propionil-N-metil azacicloheptano	2-fenil-4-dimetilaminobutironitrilo y trimetileno-1,3-dibromuro
25	4-fenil-4-butilil-N-metil azacicloheptano	2-fenil-4-dimetilaminobutironitrilo y trimetileno-1,3-dibromuro

22/10



209891

4-(3'-hidroxifenil)-4-butiril- N-metil azacicloheptano 2-(3'-metoxifenil)-4-dimetilaminobutironitrilo y 1-bromo-3-cloropropano

5 4-(2'-hidroxifenil)-4-carbeto- xi-N-metil azacicloheptano 2-(2'-metoxifenil)-4-dimetilaminobutironitrilo y 1-cloro-3-tosiloxipropano.

10 Cuando el haluro o el ester de partida es uno de los compuestos de polimetileno más elevados antes mencionados, es natural que el compuesto cíclico correspondiente será un azaciclo-octano, -nonano, -decano, -undecano ó -dodecano.

15 Todos los azacicloalcanos son asimétricos y el producto obtenido es una mezcla racémica de sustancias ópticamente activas. Estos compuestos dextro-levos, pueden separarse en las formas dextro y leve, si se desea, combinando la base libre con un ácido carboxílico orgánico ópticamente activo en un disolvente adecuado, y aislando selectivamente las estereoisómeras d ó l.

20 Los compuestos de valor terapéutico, y más en especial aquellos que posean efectos analgésicos, pueden administrarse por vía oral, en supositorios o parenteralmente. Para el uso por vía oral, pueden combinarse los compuestos, a la manera conocida, para formar elixires u otras formas líquidas, con excipientes, tales como agentes suspensores y aromatizadores. Pueden emplearse también en forma
25 seca, combinados en la forma corriente con agentes conglomerantes, azúcares y otros excipientes, para formar table-



19 JUL 1953

20 9891

tas o cápsulas.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 3 de Julio de 1952, bajo el No. 297.185, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- O - N O T A - O -

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

10 1º. - Un procedimiento de ciclización, caracterizado por calentar un amino-haloalcano terciario de por lo menos 6 átomos de carbono, a una temperatura en la gama de alrededor de 70º a alrededor de 120º C, en presencia de un disolvente orgánico altamente polar, y precipitar de la
15 mezcla de reacción el compuesto amónico cuaternario cíclico formado.

2º. - Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado por calentarse un haloalcano di-alcohilamino inferior, que tiene de 6 a 11 átomos de carbono.

20 3º. - Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado por calentarse un 3-aryl-3-ciano-di-alcohilamino inferior-haloalcano.

4º. - Un procedimiento de acuerdo con uno

