

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

221206



221206

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

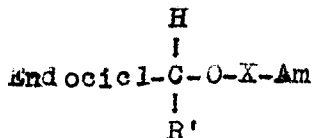
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG, entidad alemana, establecida en Biberach an der
Riss, Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ETERES
BASICOS DE CARBINOLES ENDOCICLICAMENTE SUSTI-
TUIDOS Y SUS SALES".

El presente invento se refiere a la obtención
de éteres básicos de carbinoles sustituidos endocíclicamen-
te de la fórmula general



5

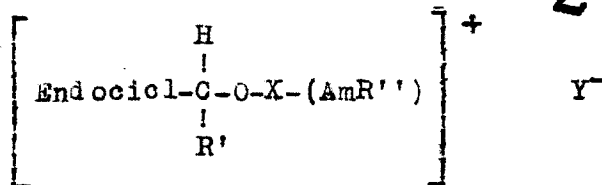
y de sus sales terciarias y cuaternarias, de la fórmula ge-

13



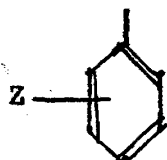
221206

neral:



donde significan:

- 5 Endocicl. = 2,5-endometilen-ciclohexil-, ó
2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil-;
- X = alcoholes con cadena lineal o ramificada;
- Am = un radical dialcoholamino, pirrolidino,
piperidino o morfolino;
- 10 R' = 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilo- ó 2,5-
endometilenciclohexilo-, piridilo-;
ó un radical fenilo sustituido de la fór-
mula



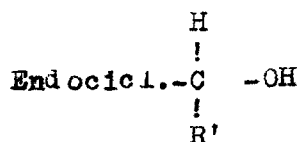
con Z = H, alcoholo, alcoxi ó halógeno;

- 15 R'' = H, alcoholo aralcoholo;
- Y = halógeno, $-\text{SO}_4$.alconilo o un anión de un
ácido carboxílico orgánico.

El procedimiento de acuerdo con el invento con-
siste en que carbinoles sustituidos endocíclicamente, de la
fórmula general



221206



son transformados con halogenuros aminoalcohólicos de la fórmula general

5 Halógeno-X-Am,

donde Endocicl., R', X y Am tienen el mismo significado que el dado más arriba, en presencia o ausencia de disolventes, tales como por ejemplo benzol, toluol o alcohol, y en presencia de agentes combinadores de hidrógeno halogenado, tales como metal alcalino, amida alcalina, alcoholatos alcalinos o hidróxidos alcalinos, y transformándose en sus sales los éteres amínicos así obtenidos, varios terapéuticamente, si así se desea, con ácidos inorgánicos apropiados, por ejemplo hidrógeno halogenado, con 10 ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, con halogenuros alcohólicos o aralcohólicos, o con sulfatos dialcohólicos.

La transformación se lleva a cabo a temperaturas entre 20 y 150°. En presencia de un disolvente, se 20 opera convenientemente a la temperatura de ebullición del mismo.

Como agentes combinadores del hidrógeno halogenado, se emplean preferentemente los compuestos sódicos.

25 La transformación de los éteres amínicos en



221206

sus sales, puede realizarse en ausencia de disolventes, pero tambien en presencia de disolventes, tales como por ejemplo éter, alcohol, acetona, éster acético o benzol. A su vez puede operarse a temperaturas bajas y bajo refrigeración, como también a temperaturas entre 30 y 150°, preferiblemente a la temperatura de ebullición de un posible disolvente presente, y dado el caso, en tubo cerrado.

Los éteres básicos (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexil)-sustituídos, pueden ser transformados, si así se desea, en éteres con endociclo saturado, mediante hidrogenación catalítica.

Los compuestos reivindicados, son nuevos. Son espasmolíticos muy activos con componentes de acción musculotrópica neurotrópica e histaminolítica. Frente a los éteres básicos hasta ahora conocidos de carbinoles no sustituidos endocíclicamente, poseen un espectro de actividad modificado y esencialmente ampliado.

Los nuevos éteres básicos y sus sales terciarias y cuaternarias, pueden ser empleados, tanto por vía oral, como por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o local. Las dosis a suministrar, dependen de la clase de acción de los correspondientes compuestos:



221206

	per os	parenteral
	hasta	hasta
5 a) únicamente efectivos a la manera de la papaverina	0,2 g	0,1 g
b) únicamente efectivos a la manera de la atropina	0,06 g	0,03 g
c) efectivos a la manera de la papaverina y de la atropina:	0,08 g	0,04 g
10 Campos de aplicación:		

Espasmos de la musculatura lisa en la zona del abdómen, espasmos vasculares, espasmos vesiculares, espasmos uterinos, dismenorrea, espasmos durante el parto, úlceras de estómago e intestino, hiperclorhidria, distonía vegetativa, oftalmología (para fines de diagnóstico y terapéuticos, dilatación de pupila), asma.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar más detalladamente el invento, sin por ello limitarlo.

Ejemplo 1:

20 a) A 200 g de toluol, en el que se encuentran 2,7 g. de Na pulverizado, se agregan 22,5 g de (2,5-endo-metilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol, disueltos en 50 g de toluol. Se calienta durante 28 horas a reflujo, y, una vez enfriado, el polvo de Na sin consumir, se extrae por decantación. La mezcla de reacción se remueve en frío con 12,7 g de cloruro dimetilamino etílico, se calienta lentamente y se mantiene durante 22 horas a temperatura de ebullición. Una vez enfriada, se lava por tres



221206

5 veces con agua, y a continuación se extrae con HCl 2N. De la solución clorhídrica se pone en libertad el aminoéter por medio de K_2CO_3 , se recibe en éter y después de secado sobre Na_2SO_4 y expulsado el éter, se destila en vacío elevado.

10 A 130 - 132°C, 0,1 mm Hg, se obtiene el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol- β -di-
metilamino-etílico, con un rendimiento de 50%. Su hidroc-
loruro se prepara en éter y se recristaliza desde éster
acético. Punto de fusión = 140°C.

15 b) De acuerdo con el mismo método y emplean-
do las relaciones molares más arriba indicadas, se obtie-
ne a partir de bis-(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-
carbinol y cloruro β -diethylaminoetílico, el éter bis-
15 (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-carbinol- β -diethyl-
aminoetílico, de punto de ebullición $Kp_{11} = 205-206^\circ C$.
Rendimiento: 35%. Punto de fusión del hidrocioruro, 169-
181°C (a partir de isopropanol/éter).

20 c) De acuerdo con el mismo método y emplean-
do las proporciones molares citadas, se obtiene a partir
de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-p-metoxi-fenil-car-
binol y cloruro dimetilaminoetílico, el éter (2,5-endome-
tilen- Δ^3 -ciclohexenil)-p-metoxi-fenil-carbinol- β -dime-
tilamino-etílico de punto de ebullición $Kp_1 = 147 - 149^\circ C$,
25 con un rendimiento de 63%. Si se trata una solución en al-
cohol de esta base con la cantidad equivalente de ácido tár-
trico, se obtiene el tartrado con punto de fusión $F = 98^\circ$



221206

(higroscópico).

d) De acuerdo con el mismo método y empleando las mismas relaciones cuantitativas, se obtiene a partir de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-p-bromofenil-carbinol y cloruro dimetilaminoetílico, el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-p-bromofenil-carbinol- β -dimetilaminoetílico, de $Kp_{0,6} = 172-174^\circ C$, con un rendimiento de 54%. Se trata la solución alcohólica de la base con la cantidad equivalente de ácido oxálico, se obtiene el oxalato, de $F = 114^\circ C$ (higroscópico).

Ejemplo 2:

El aminoéter descrito en el Ejemplo 1a, se obtiene también calentando durante 10 horas una mezcla de 0,2 moles de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol, 0,2 moles de hidrocloreuro dimetilaminoetilcloruro y 0,4 moles de NaOH pulverizado, a $95 - 100^\circ C$. El producto de la reacción es recibido en HCl 2N, lavado con éter, y se sigue tratando tal como se ha indicado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3:

El aminoéter descrito en el Ejemplo 1a, se obtiene también hirviendo durante 7 horas una mezcla de 0,2 moles de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol, 0,2 moles de cloruro dimetilaminoetílico, 0,2 moles de NaOH pulverizado y 100 ml de toluol. El producto de la reacción es tratado después según se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4:

El aminoéter indicado en el Ejemplo 1a, se ob-

73



221206

tiene también hirviendo durante 8 horas una mezcla de 0,2 moles de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol, 0,2 moles de hidrocloreuro de dimetilaminoetilcloruro, 0,4 moles de NaOH en solución acuosa al 50% y 150 ml de toluol. El producto de la reacción se continua tratando tal como ha sido descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5:

El aminoéter indicado en el Ejemplo 1a, se obtiene también, calentando primeramente durante 30 minutos al baño de vapor 4,4 g. de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol en una solución de 0,5 g de Na en 12 ml de C_2H_5OH absoluto, y removiendo a continuación esta mezcla con 2.2 g. de cloruro dimetilaminoéfilico, después de lo cual se mantiene otras 6 horas a 95 - 100°C. Después de extraído el disolvente, se recibe en HCl 2N y se sigue tratando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6:

Una suspensión benzólica de 2,3 g de Na pulverizado, se mezcla con 19 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol y 14,1 g de cloruro dietilaminoéfilico, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, y se sigue tratando. Se obtiene el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol-dietilaminoéfilico, con un rendimiento de 65%. $Kp_{0,1} = 171 - 173^\circ$. El hidrocloreuro se prepara en éter y se recristaliza desde éster acético. F. = 116 - 118°C.



221206

Ejemplo 7:

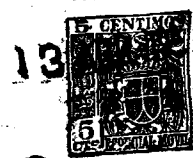
Una suspensión en toluol de 4,6 g de polvo de Na, se mezcla y se sigue tratando con 38 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol y 24,5 g de cloruro dimetilaminoisopropílico, tal como en el Ejemplo 1. Se obtiene el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol- β -dimetilaminopropílico, con un rendimiento de 55%. $Kp_{0,03} = 135 - 136^\circ C$.

Para la producción del citrato, se disuelven cantidades equimolares de ácido cítrico y aminoéster en un poco de isopropanol, haciéndolo en el baño maría. La solución se conserva durante 24 horas a $0^\circ C$. El citrato precipitado, es absorbido y recristalizado desde isopropanol. $F. = 6^\circ C$ (higroscópico).

Ejemplo 8:

10,5 g de bis-(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-carbinol, disueltos en 200 ml de toluol, se mezclan con 2,5 g de $NaNH_2$ y se hierven durante 12 horas a reflujo. Después de agregar 7,5 g de cloruro γ -dietilaminopropílico, se sigue calentando hasta la ebullición durante otras 12 horas. El producto de la reacción, el éter bis-(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-carbinol- γ -dietilaminopropílico, se sigue tratando de acuerdo con el Ejemplo 1. Rendimiento: 42%. $Kp_7 = 205 - 206^\circ C$. El citrato se prepara como en el Ejemplo 7, y se recristaliza desde un poco de H_2O . $F. = 145^\circ C$.

De acuerdo con la forma de trabajo descrita



221206

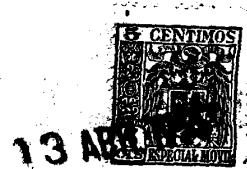
y observando las mismas proporciones molares se obtiene a partir de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-m-tolil-carbinol y cloruro β -dimetilaminoetilico, el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-m-tolil-carbinol- β -dimetilaminoetilico, con un rendimiento de 56%. $Kp_{0,2} = 139 - 141^\circ C$. Su hidrocioruro se recristaliza desde éster acético/éter. F. = 130-131°C.

Ejemplo 9:

Una solución en toluol de 0,2 moles de la sal
10 sódica del (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol (véase el Ejemplo 1), se calienta durante 40 horas a reflujo con 22 g de cloruro pirrolidínetílico, y se sigue tratando, tal como se ha indicado en el Ejemplo 1. Se obtiene el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-
15 carbinol-pirrolidino-etílico, con un rendimiento de 42%. $Kp_{0,5} = 168 - 170^\circ C$. El hidrocioruro preparado en éter, se recristaliza desde éster acético. F. = 147°C.

Ejemplo 10:

Una solución en toluol de 0,2 moles de la sal
20 sódica del (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol (véase el Ejemplo 1), se calienta durante 48 horas a reflujo con 29,5 g de cloruro piperidinoetilico, y se sigue tratando, tal como se ha indicado en el Ejemplo 1. Se obtiene el éter (2,5-endometil- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-
25 carbinol-piperidino-etílico, con un rendimiento de 52%. $Kp_{0,03} = 151-152^\circ C$. El hidrocioruro preparado en éter, se recristaliza desde éster acético. F. = 174°C.



221206

Ejemplo 11:

Una solución en toluol de 0,1 moles de la sal
 sódica del (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbi-
 nol (véase el Ejemplo 1), se calienta a reflujo durante 48
 5 horas con 16 g de cloruro morfolinoetilico. Se sigue tra-
 tando, de la manera descrita en el Ejemplo 1. Se obtie-
 ne el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-car-
 binol-morfolinoetilico, con un rendimiento de 54%. $Kp_{0,4} =$
 159-160°.

10 Ejemplo 12:

200 ml de toluol, 1,2 g de polvo de Na y 10,7
 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(m-tolil)-carbi-
 nol, se hierven a reflujo durante 36 horas, se mezclan con
 6,8 g de cloruro dietilaminoetilico, y se calientan otras
 15 44 horas hasta ebullición. El tratamiento ulterior, es
 análogo al Ejemplo 1. Se obtiene el éter (2,5-endometi-
 len- Δ^3 -ciclohexenil)-(m-tolil)-carbinol-dietilamino-eti-
 lico, con un rendimiento de 41%. $Kp_{0,8} = 130 - 131^{\circ}C$. Hi-
 drocloruro (desde éster acético) F. = 131°C.

20 Ejemplo 13:

200 ml de toluol, 1,9 g de polvo de Na, 16,8
 g de (2,5-endometilen-ciclohexil)-fenil-carbinol y 9,5 g de
 cloruro dimetilaminoetilico, se calientan a reflujo durante
 38 horas. El tratamiento ulterior, es análogo al Ejemplo 1.
 25 Se obtiene el éter (2,5-endometilen-ciclohexil)-fenil-car-
 binol-dimetilamino-etilico con un rendimiento de 40%. $Kp_{0,1} =$
 131°C. Hidrocloruro (desde éster acético) F. = 147°C.



221206

Ejemplo 14:

200 ml de toluol, 1,1 g de polvo de Na, 13,6 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(m-butoxifenil)-carbinol y 5 g de cloruro dimetilaminoetílico, se hierven a
5 reflujo durante 60 horas. El tratamiento ulterior, igual que en el Ejemplo 1. Se obtiene el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(m-butoxifenil)-carbinol-dimetilaminoetílico, con un rendimiento de 54%. $Kp_{0,9} = 161 - 162^\circ C$.

Ejemplo 15:

10 60 ml de toluol, 4,4 g de $NaNH_2$, 23,4 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(p-clorofenil)-carbinol y 13,6 g de cloruro dietilamino-etílico, son calentados hasta ebullición durante 7 horas. Se obtiene el éter
15 (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(p-clorofenil)-carbinol-dietilaminoetílico, con un rendimiento de 50%. $Kp_{0,8} = 188 - 189^\circ C$.

Ejemplo 16:

10 g. de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(2-piridil)-carbinol y 2,5 g de $NaNH$ se calientan a reflujo en 200 ml de toluol durante 2 horas, se mezclan con 6,8
20 g de cloruro dietilaminoetílico, y se mantienen hirviendo durante otras 16 horas. El tratamiento ulterior, al igual que en el Ejemplo 1. Se obtiene el éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(2-piridil)-carbinol-dietilaminoetílico,
25 con un rendimiento de 64%. $Kp_{0,05} = 141^\circ C$.

Ejemplo 17:

3,3 g del compuesto descrito en el Ejemplo 15,



221206

se disuelven en 20 ml de éster acético, se mezclan con 2,8 g de yoduro metílico y se calientan a 90°C durante 1 hora en tubo cerrado. El producto de la reacción se añade a éter y se mantiene durante 24 horas a 0°C. Los cristales precipitados de yodato metílico de éter 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(p-clorofenil)-carbinol-dietilaminoetílico, son absorbidos y recristalizados desde éster acético. Rendimiento 68%.

De acuerdo con el mismo método y empleando las relaciones molares anteriormente indicadas, se obtiene a partir de la base de éter descrita en el Ejemplo 1 y de yoduro metílico, el yodato metílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol-dimetilaminoetílico, con un rendimiento de 72%. F.= 166-168°C (desde isopropanol).

Igualmente se obtiene a partir de la base éterea descrita en el Ejemplo 6, el yodato metílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol- β -dietilaminoetílico, con un rendimiento de 76%. F.= 92-94°C (desde acetona/éter).

Igualmente se obtiene a partir de la base éterea descrita en el Ejemplo 13, el yodato metílico del éter (2,5-endometilen-ciclohexil)-fenil-carbinol- β -dimetil-aminoetílico. Rendimiento, 84%, F.= 177-179°C (desde isopropanol).

Ejemplo 18:

Una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 1a y un exceso cuádruple de bromuro metílico líquido en



13
221206

metanol, se conserva 24 horas a -20°C , y después se libera del metanol en el vacío. El residuo se cristaliza en éter absoluto, se aspira y se vuelve a disolver desde isopropanol/éter. Se obtiene el bromato metílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol-dimetilaminoetilico, con un rendimiento de 80%. F. = 167°C .

De acuerdo con el mismo método y empleando las proporciones molares indicadas anteriormente, se obtiene a partir de la base etérea indicada en el Ejemplo 6 y de bromuro metílico, el bromato metílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol- β -dietilaminoetilico. Rendimiento: 88%. F. = $126 - 128^{\circ}\text{C}$ (desde éster acético).

Igualmente se obtiene a partir de la base etérea descrita en el Ejemplo 9, el metilbromato del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbino- β -(1-pirrolidino)-etilico. F. = $150 - 152^{\circ}\text{C}$ (desde acetona), rendimiento: 62%.

Ejemplo 19:

2,7 g del compuesto descrito en el Ejemplo 1, se calientan durante 1 hora a 100° , junto con 2,7 g de bromuro butílico. El producto de la reacción se frota, después de enfriado con éter, se absorbe y se recrystaliza desde acetona/éter. Se obtiene el bromato butílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol-dimetilamino-etílico, con un rendimiento de 68%. Cristales fuertemente higroscópicos.



221206

Ejemplo 20:

a) 3 g del compuesto descrito en el Ejemplo 6 se calientan durante 15 minutos a 110 - 120°, junto con 3,4 g de bromuro bencílico. La masa, que solidifica en forma vítrea, se disuelve en éster acético caliente, se enfría y se mezcla con éter. El aceite resultante cristaliza después de hervir brevemente en éster acético. Se obtiene el bromato bencílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbino-dietilamino-etílico, con un rendimiento de 60%. F. = 150°C.

b) A partir de 3 g de la base etérea descrita en el Ejemplo 6 y de 2,2 g de bromuro etílico, se obtiene calentando durante 6 horas a 70° en tubo cerrado, el bromato etílico del éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol- β -dietilaminoetílico, con un rendimiento de 50%. F. = 146 - 148°C (desde acetona/éter).

Ejemplo 21:

8,8 g de éter (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol- β -dietilaminoetílico se disuelven en 100 c.c. de etanol y se agitan a 3 atm. bajo H₂ en presencia de musgo de Pd. Al cabo de 30 minutos ha sido absorbida la cantidad de hidrógeno calculada. La solución, una vez separada del catalizador mediante filtración, se libera del etanol en el vacío. En la destilación del residuo se obtienen 6,2 g del nuevo éter (2,5-endometilenciclohexil)-fenil-carbinol- β -dietilaminoetílico, de Kp₁₀ = 178 - 180°C.

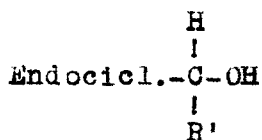
De acuerdo con el mismo método y empleando las



221206

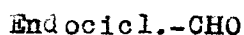
5 mismas proporciones molares, se obtienen por hidrogenación del compuesto descrito en el Ejemplo 8, el éter bis(2,5-endometilen-ciclohexil)-carbinol- γ -dietilaminopropílico de $Kp_{10} = 203-204^{\circ}C$, rendimiento: 87%. F. del citrato, $142^{\circ}C$ (desde etanol).

Los carbinoles sustituidos endocíclicamente precisos como material de partida para el procedimiento de los Ejemplos 1 a 21, de la fórmula general



10

son compuestos nuevos. Su obtención se realiza convenientemente por transformación de aldehidos de la fórmula general



con compuestos de Grignard de la fórmula general

15

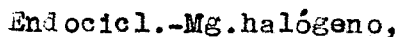


o alternativamente por transformación de aldehidos de la fórmula general



con compuestos de Grignard de la fórmula general

20



donde Endocicl. y R' tienen el significado indicado más arriba.

25

La transformación se realiza preferentemente en presencia de disolventes inertes, por ejemplo éter o tetrahidrofurano, y convenientemente, a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente.



221206

La hidrólisis de los productos de la reacción para formar los carbinoles, se efectúa de la manera usual, por ejemplo agregando hielo/HCl.

5 La obtención de estos carbinoles sustituidos endocíclicamente, necesarios como material de partida, será explicada a continuación con más detalle a base de algunos ejemplos.

Ejemplo 23:

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol

10 El compuesto de Grignard de 134 g de bromobenzol y 19,6 g de Mg en 150 ml de éter, se mezcla lentamente con una solución de 49 g de 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilaldehído en 50 ml de éter, y una vez terminada la incorporación, se mantiene durante 3 horas hirviendo. Después de
15 descomponer con hielo/HCl y de extraer varias veces la fase acuosa por medio de éter, se lavan las soluciones etéreas reunidas, primeramente con una solución de NaHCO_3 , y después, con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se liberan del éter en el vacío. En la destilación del residuo en el vacío se
20 obtiene 83% del carbinol, de $Kp_{15} = 172 - 173^\circ\text{C}$ en forma de aceite viscoso, que después de reposar algún tiempo, solidifica en forma cristalina.

Por el mismo método se obtienen:

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-ciclohexil-carbinol

25 a partir de bromuro ciclohexilmagnésico y 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilaldehído, en forma de aceite viscoso, que después de reposar largo tiempo, cristaliza. $Kp_{14} = 160-162^\circ\text{C}$



221206

(Rendimiento: 75%).

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-m-tolil-carbinol.

a partir de m-bromotoluol, Mg y 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilaldehido, en forma de aceite viscoso de $Kp_{0,7} = 146 - 147^\circ C$ (Rendimiento: 67%);

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-p-clorofenil-carbinol

a partir de bromuro 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil-magnésico y p-clorobencilaldehido, en forma de aceite viscoso, que cristaliza al reposar, de $Kp_{16} = 200-202^\circ C$, (rendimiento: 40%);

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-(3,4-dioximetilen-fenil)-carbinol

a partir de bromuro 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilmagnésico y piperonal, en forma de aceite viscoso de $Kp_{0,8} = 189-190^\circ C$ (rendimiento: 30%);

Bis-(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-carbinol

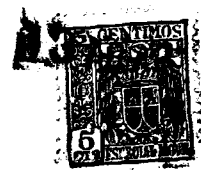
a partir de bromuro 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilmagnésico y 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilaldehido, en forma de aceite viscoso, que cristaliza al reposar, de $Kp_{16} = 169-170^\circ C$ (rendimiento: 66%);

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-2-piridil-carbinol

a partir de bromuro 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilmagnésico y piridin-2-aldehido, en forma de aceite de $Kp_{0,3} = 140-141^\circ C$, (rendimiento: 30%);

(2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-2-tienil-carbinol

a partir de bromuro de 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilmagnésico y tioen-2-aldehido, en forma de aceite viscoso,



221206

que cristaliza al reposar, de $Kp_{0,4} = 137-139^{\circ}C$, (rendimiento: 60%).

5 Alternativamente pueden obtenerse los carbinoles sustituidos endocíclicamente, que son precisos como material de partida para la obtención de los éteres básicos de carbinoles sustituidos endocíclicamente de acuerdo con el invento, mediante reducción de las cetonas correspondientes.

10 La reducción de las cetonas sustituidas endocíclicamente puede realizarse por el procedimiento usual de la reducción de cetonas. En las cetonas sustituidas por endociclos no saturados, se emplea preferentemente hidruro de litio-aluminio. Este método de obtención será explicado a base del ejemplo siguiente:

15 Ejemplo 24:

A 3,6 g de hidruro de litio-aluminio en 80 ml de éter, se agregan a gotas, bajo refrigeración, 7 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-cetona disueltos en 50 ml de éter, y a continuación se calienta a reflujo durante 20 1 hora. Luego se enfría y se añade a agua. El precipitado producido, se absorbe y se lava con éter. Los filtrados reunidos se secan sobre sulfato sódico y se rectifican después de expulsado el éter. Se obtienen 6 g de (2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil)-fenil-carbinol de $Kp_{15} = 172-173^{\circ}C$.

25 En la tabla siguiente se han indicado para algunos de los éteres básicos de carbinoles sustituidos endocíclicamente de acuerdo con el invento, los puntos de ebu-

T A B L A

Nº.	Endo- cicl.	R'	X	Am	R''	Y ⁻
1	A ⁺)	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	H	Cl
2	A	-"-	-"-	-"-	CH ₃	Br
3	A	-"-	-"-	-"-	CH ₃	J
4	A	-"-	-"-	N(C ₂ H ₅)	H	Cl
5	A	-"-	-"-	-"-	CH ₃	Br
6	A	-"-	-"-	-"-	CH ₃	J
7	A	-"-	-"-	-"-	CH ₂ -C ₆ H ₅	Br
8	A	-"-	-"-	pirro- lidino.	H	Cl
9	A	-"-	-"-	-"-	CH ₃	Br
10	A	-"-	-"-	morfo- lino	H	Cl
11	A	-"-	CH ₂ -CH- -CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	Ci- trato
12	A	m-CH ₃ -C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₂	-"-	H	Cl
13	A	-"-	-"-	N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl
14	A	p-Cl-C ₆ H ₄	-"-	-"-	H	Cl
15	A	2-Piridil	-"-	N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl
16	B ⁺⁺)	C ₆ H ₅	-"-	N(CH ₃) ₂	H	Cl
17	B	C ₆ H ₅	-"-	-"-	CH ₃	J
18	A	A	-"-	N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl
19	A	A	-(CH ₂) ₃	-"-	H	Ci- trato

- 3 MAY 1951
 221206



Base Kp °C/mm Hg	Sal F. °C	Ejemplo	Atropina = 1	Papaverina = 1
130-2/0,1	140	1	1,5	1/2
"-	167	18	1	1/3
"-	166-8	17	1,5	1/5
171-3/0,1	116-8	6	1/10	1
"-	126-8	18	1,5	2
"-	92-94	17	2	1/3
"-	150	20	1/2	2/3
168-70/0,5	147+++)	9	1/10	1
"-	150-2	18	1/2	0,8
159-60/0,4	181	11	1/20	1/2
135-6/0,03	60	7	1/50	2/3
139-141/0,2	130-31	8	1/60	1
130-1/0,8	130-1	12	1/2	1
188-9/0,8		15	1/50	1/2
141/0,05	higr	16	1	1/4
131/0,1	147	13	1/10	1
"-	177-9	17	1	1/7
205-6/11	169-71	1	1/50	1
205-6/7	145	8	1/12	1



221206

llición de las bases y los puntos de fusión de las sales, así como el efecto en comparación con atropina y papaverina. Como especialmente eficaces han demostrado ser los compuestos 1,2,3,5,6,8,16,17 y 19.

5

Aclaraciones a la tabla siguiente:

+) A = 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenilo

++) B = 2,5-endometilen-ciclohexilo

+++) Citrado, punto de fusión 134-5°.

10

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, el 14 de Abril de 1954, bajo el Número r. 9355 IVc/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

----N O T A ----

15

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

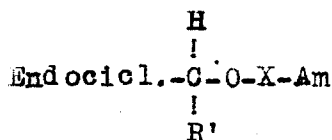
1º. Un procedimiento para la obtención de éte-

13 AB

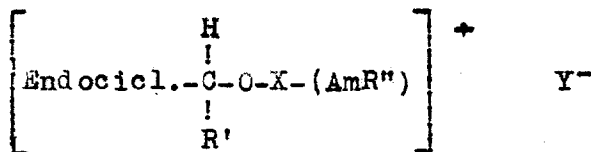


221206

res básicos de carbinoles sustituidos endocíclicamente, de la fórmula general



5 y de sus sales terciarias y cuaternarias, de la fórmula general



donde significan:

Endocicl. = 2,5-endometilen-ciclohexil ó

10

2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil;

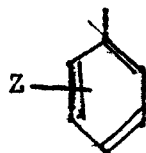
X = un alcoholo con cadena lineal o ra-

Am = un radical dialcoholamino, pirrolidino, piperidino o morfolino;

15

R' = un radical 2,5-endometilen- Δ^3 -ciclohexenil ó

2,5-endometilenciclohexilo, piridilo o fenilo sustituido, de la fórmula



con Z = H, alcoholo, alcoxi, halógeno;

20

R'' = H, alcoholo, aralcoholo;

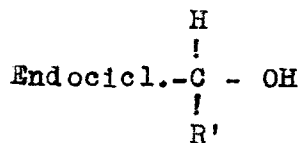
Y = halógeno, $-\text{SO}_4$, alcoholo o el anión de un ácido carboxílico orgánico,

caracterizado por transformarse carbinoles sustituidos endo-



221206

cíclicamente, de la fórmula general



con aminoalcoholhalogenuros terciarios de la fórmula general

5 Halógeno - X - Am,

donde R', X y Am tienen el significado más arriba indicado en presencia o ausencia de disolventes, en presencias de agentes combinadores de hidrógeno halogenado, y por transformarse los aminoéteres así obtenidos en sus sales terciarias o cuaternarias, si así se desea, con ácidos inorgánicos, como por ejemplo hidrógeno halogenado, con ácidos carboxílicos orgánicos, como por ejemplo ácido cítrico, con halogenuros alcohólicos o aralcohólicos o con sulfatos dialcohólicos.

15 2º. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que para la eterificación se emplean como agentes combinadores del hidrógeno halogenado, metales alcalinos, preferentemente sodio, o amidas alcalinas, preferentemente amida sódica, o alcoholatos alcalinos, preferentemente alcoholato sódico, ó hidróxidos alcalinos, preferentemente hidróxido sódico.

20 3º. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que la eterificación se realiza en presencia de disolventes, tales como benzol, toluol o alcohol.

25 4º. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º. a 3º., caracterizado por que la eterifica-



221206

ción se realiza a temperaturas entre 20 y 150°C y ello en presencia de un disolvente, adecuadamente a la temperatura de ebullición del mismo.

5 5°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la transformación de los éteres básicos en sus sales terciarias o cuaternarias, se lleva a cabo en presencia de disolventes, tales como éter, alcohol, acetona, éster acético o benzol.

10 6°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la obtención de las sales terciarias y cuaternarias, se realiza en ausencia de disolventes.

15 7°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado por que la obtención de las sales terciarias y cuaternarias se realiza a más bajas temperaturas, preferentemente bajo refrigeración.

20 8°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado por que la obtención de las sales terciarias y cuaternarias, se realiza a temperaturas más elevadas, por ejemplo entre 30 y 150°, preferentemente a la temperatura de ebullición de un disolvente posiblemente presente, y, dado el caso, en tubo cerrado.

25 9°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que los éteres (2,5-endo-metilan- Δ^3 -ciclohexenil)-sustituídos, obtenidos por este procedimiento, son transformados, si así se desea, en éte-

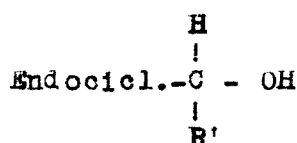
13



221206

res con endociclo saturado, mediante hidrogenación catalítica.

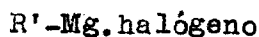
5 10°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado por que los carbinoles sustituidos endocíclicamente empleados como material de partida y de la fórmula general



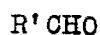
10 se obtienen mediante transformación de aldehidos de la fórmula general



con compuestos de Grignard de la fórmula general



15 o alternativamente mediante transformación de aldehidos de la fórmula general



con compuestos de Grignard de la fórmula general



20 donde Endocicl. y R', tienen el significado más arriba indicado.

11°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado por que los carbinoles sustituidos endocíclicamente, precisos como material de partida, se obtienen mediante reducción de las cetonas corres-

13 ABR.



221206

pendientes.

12º. Un procedimiento para la obtención de éteres básicos de carbinos endocíclicamente sustituidos y sus sales.

5

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas en máquina por una sola cara.

Madrid 13 ABR 1955

P. A.

Alberto de Ezabara

Prof. Química