

229085



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

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - do-
miciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln
Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de compuestos de
isocanfano "

====:oOo:====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de nuevos



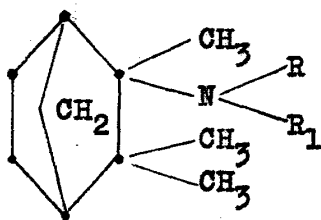
956

2

229085

compuestos de isocanfano. Más concretamente, se refiere a la obtención de nuevos derivados N-sustituídos de 3-aminoisocanfano.

Los nuevos compuestos a que se refiere el presente invento, y cuya fórmula de estructura es:



donde R designa un grupo alquilo ligero (levialquílico) y R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo ligero, son agentes gangliopléjicos valiosos.

Un objeto del presente invento es proporcionar nuevos derivados N-sustituídos de 3-aminoisocanfano. Otro objeto del mismo es proporcionar métodos de preparación de N-alquilderivados de 3-aminoisocanfano. Otros objetos del invento se apreciarán por la descripción detallada que sigue.

De conformidad con una forma de realización del presente invento, se ha comprobado que se obtiene 3-(N-metilamino)isocanfano poniendo en íntimo contacto canfeno con cianuro de hidrógeno y un ácido, para producir 3-(N-formilamino)isocanfano, y reduciendo este formilderivado.

La conversión de canfeno en 3-(N-formilamino)isocanfano se efectúa de modo conveniente poniendo en íntimo contacto canfeno con cianuro de hidrógeno y ácido sulfúrico o un ácido sulfónico, en ácido acético glacial a baja temperatura en condiciones esencialmente anhidras. Aunque se pueden emplear temperaturas más altas, hemos comprobado que desarrollando esta reacción a temperaturas inferiores a unos 20°C se



956

- 3 -

229085

5 obtienen en óptimas condiciones rendimientos máximos del compuesto formamídico buscado. Por lo general, preferimos efectuar la reacción mezclando los reactivos a temperaturas entre 0° y 5°C, aproximadamente, y dejando calentarse luego la mezcla de reacción hasta unos 20°C para completar la reacción.

10 La preparación del compuesto formamídico puede realizarse utilizando ácido cianhídrico o una sal del mismo que lo proporcione in situ por reacción con el ácido presente. El ácido cianhídrico debe existir en cantidad equivalente por lo menos a un mol por mol de canfeno. Sin embargo, hemos visto que es preferible disponer del equivalente de dos moles por lo menos de ácido cianhídrico, pues con este exceso de reactivo se obtienen rendimientos máximos del producto buscado, en condiciones óptimas.

15 El ácido sulfúrico o sulfónico empleado en la reacción debe ser prácticamente anhidro, pues conviene efectuarla en condiciones esencialmente anhidras. El ácido ha de estar presente en cantidad equivalente al menos a un mol por mol del canfeno que se hace reaccionar. En general, preferimos emplear un exceso del ácido, por ejemplo, 2 a 3 moles por mol de canfeno, pues con ácido en exceso se obtienen rendimientos máximos del compuesto formamídico. Además del ácido sulfúrico, sirven para esta reacción ácidos sulfónicos, por ejemplo, los que contengan un grupo $-HSO_2$. Ejemplos de tales ácidos sulfónicos que pueden mencionarse son ácidos alquilsulfónicos, como el metilsulfónico, el etilsulfónico y sus análogos; ácidos sulfónicos aromáticos, como los benzolsulfónicos, toluolsulfónicos, naftalinsulfónicos y sus similares.

30 Así, el compuesto formamídico se prepara convenientemente



temente disolviendo el canfeno en ácido acético glacial, añadiendo a la solución cianuro de hidrógeno líquido, enfriando el conjunto a una temperatura aproximada de 0°C, y agregando luego una mezcla de ácido sulfúrico en ácido acético, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre unos 0° y 5°C. La mezcla de reacción resultante se deja luego subir hasta unos 20°C, a los cuales la reacción está esencialmente terminada.

El 3-(N-formilamino)isocanfano buscado se recupera convenientemente de la mezcla de reacción añadiendo agua fría y extractando el compuesto formamídico con un disolvente adecuado, tal como cloroformo. El producto se recupera de la solución clorofórmica agregando una solución diluida de un álcali acuoso, como bicarbonato sódico, al extracto clorofórmico hasta que la capa acuosa dé un pH aproximado de 7 a 8. La solución clorofórmica se lava luego con agua para eliminar el exceso de álcali, y finalmente se seca y evapora hasta sequedad, a presión atenuada. El residuo así obtenido se disuelve en éter de petróleo, y se enfría seguidamente para obtener 3-(N-formilamino)isocanfano en cristales.

De acuerdo con otra forma de realización de nuestro invento, hemos hallado que el 3-(N-formilamino)isocanfano se puede reducir a 3-(N-metilamino)isocanfano mediante reacción con un hidruro de aluminio. Esta reacción se efectúa de modo conveniente en un disolvente anhidro no reactivo adecuado, como éter etílico, con un hidruro de metal alcalino como el de aluminio y litio o el de aluminio y sodio. Al efectuar la reacción, el hidruro de aluminio tiene que estar presente en cantidad equivalente a unos 2 moles de hidruro por mol de compuesto formamídico. Así, la reducción se hace convenientemen-



te disolviendo hidruro de aluminio y litio en éter etílico, añadiendo una solución de 3-(N-formilamino)isocanfano en éter anhidro a la anterior, y haciendo refluir la solución resultante por espacio de cuatro a seis horas. En este punto, la reducción del compuesto formamídico es substancialmente completa. El compuesto metilamínico así obtenido se recupera añadiendo agua a la mezcla de reacción, filtrando la solución que resulta, y concentrando el filtrado a volumen reducido. El compuesto N-metálico buscado se recupera luego convenientemente en forma de su cloruro agregando una solución de éter saturado con HCl al concentrado, y seguidamente la sal clorhídrica de 3-(N-metilamino)isocanfano precipita en forma cristalina, y se puede recuperar y desecar.

De conformidad con otra forma de realización de este invento, hemos comprobado que el compuesto formamídico puede convertirse en 3-aminoisocanfano mediante reacción con una base. Así, se produce 3-aminoisocanfano calentando a reflujo una solución acuosa metanólica del compuesto formamídico y un álcali como hidróxido de potasio o de sodio. El producto se puede recuperar de la reacción evaporando el disolvente, retirando el 3-aminoisocanfano por destilación en vapor, extrayendo el producto del destilado por extracción con un disolvente del 3-aminoisocanfano no miscible con agua, y evaporando el extracto disolvente.

Conforme a otro modo de realización de nuestro invento, hemos visto que el N-metilaminoisocanfano se puede preparar por reacción de 3-aminoisocanfano con formaldehído e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación del grupo del platino. Haciendo reaccionar una mezcla del clorhidrato de 3-aminoisocanfano con agua, formaldehído y una pequeña cantidad de acetato sódico con hidrógeno en pre-



5 sencia de paladio o de carbón vegetal, y dejando proseguir la reacción hasta absorción del equivalente aproximado de un mol de hidrógeno por mol de 3-aminoisocanfano, se produce 3-(N-metilamino)isocanfano. Si se continúa la reacción hasta que se absorban dos equivalentes de mol de hidrógeno, se obtiene 3-(N,N-dimetilamino)isocanfano. Los N-metilderivados así obtenidos se pueden recuperar fácilmente de la mezcla de reacción eliminando el disolvente a presión reducida. El producto resultante se puede purificar más disolviéndolo
10 en agua, añadiendo álcali a la solución producida, para hacerla alcalina, extractando la solución alcalina con un disolvente del aminoisocanfano metilado no miscible con agua, como éter, evaporando la solución disolvente, y, por último, destilando el metilderivado a presión reducida.

15 De modo análogo es posible preparar otros N-levialquilderivados de 3-aminoisocanfano. Empleando acetaldehído en vez de formaldehído en el procedimiento descrito, se obtienen los correspondientes compuestos N-etilamínicos y N-dietilamínicos.

20 De conformidad con otro modo de realización de nuestro invento, se obtienen otros N-levialquilderivados de 3-aminoisocanfano haciendo reaccionar 3-aminoisocanfano con un acilante de ácidos carboxílicos alifáticos ligeros para producir el correspondiente acilaminoisocanfano, y reduciendo
25 luego este compuesto acilamínico para obtener el correspondiente 3-(N-levialquilamino)isocanfano o 3-(N,N-levialquilamino)isocanfano. Por ejemplo, se produce 3-(N-etilamino)isocanfano por reacción de 3-aminoisocanfano con alrededor de un equivalente mol de cloruro de acetilo en presencia de
30 una base para obtener 3-(N-acetilamino)isocanfano. El producto se reduce luego por reacción con un hidruro de alumi-



5 Ju

5 nio, siguiendo los métodos antes descritos para la reducción del compuesto formilamínico. También es posible preparar el monoacetilderivado haciendo reaccionar el aminocanfano con ácido acético glacial, o mejor con anhídrido acético en presencia de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico. De acuerdo con los métodos antes descritos, se obtienen los derivados N-etílico, N-propílico, N-butílico, N-hexílico, N-octílico, N-isopropílico y N-isobutílico de 3-aminoisocanfano.

10

Los N-levialquilderivados de 3-aminoisocanfano se convierten en 3-(N,N-di-levialquilamino)isocanfano por reacción del monoalquilderivado con un acilante de ácidos alifáticos ligeros para obtener el correspondiente derivado acilado, y reduciendo después este producto. Se produce así 3-(N-dietilamino)isocanfano haciendo reaccionar 3-(N-etilamino)isocanfano con anhídrido acético en presencia de una corta cantidad de ácido sulfúrico para producir el N-acetilderivado, que, por tratamiento con hidruro de aluminio y litio, se reduce al dietilderivado. De manera análoga se obtienen otros dialquilderivados tales como los compuestos di-propílico, dibutílico, dihexílico, diisopropílico y diisobutílico. Igualmente se preparan por este método dialquilderivados en los que los sustituyentes alquílicos son diferentes, como metiletílico, etilhexílico, metilisopropílico y sus similares.

15

20

25

Los siguientes ejemplos se exponen simplemente con fines ilustrativos.

EJEMPLO 12

Preparación de 3-(N-formilamino)isocanfano.

30

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador, termómetro, embudo cuentagotas y condensador de reflujo, por



el que se hizo circular agua a 5-10°C, se vertieron 31,7 g. de dl-canfeno y 58 c.c. de ácido acético glacial. La mezcla se agitó hasta disolver todo el material sólido, y luego se enfrió agitando hasta 10-12°C. Entonces se agregaron 20 c.c. de cianuro de hidrógeno líquido, sin cesar de agitar. La solución se enfrió seguidamente hasta 0°C, y se separó un sedimento sólido cristalino blanco. Manteniendo la temperatura de reacción a 0-2°C por refrigeración exterior, se comenzó a añadir una solución de 63,5 c.c. de H₂SO₄ conc. en 58 c.c. de ácido acético glacial. Después de agregar alrededor de 1-2 c.c. de la solución de ácido sulfúrico, la reacción se hizo muy flúida, y se disolvió la mayor parte del sólido. El ácido se añadió en un lapso de dos horas, y entre tanto la reacción tomó color amarillento. Una vez incorporado todo el ácido, la mezcla de reacción de color amarillo anaranjado se agitó durante una hora más a 0-2°C. El baño refrigerante se retiró, y se dejó subir la temperatura de reacción a 22°C en dos horas. La mezcla viscosa de reacción se puso en vacío (25-35 mm) durante quince a treinta minutos, agitando, para eliminar la mayor parte del exceso de cianuro de hidrógeno.

Después de retirar la mayor parte del cianuro, la mezcla de reacción se enfrió añadiendo despacio 500 c.c. de agua fría. Se mantuvo la temperatura de reacción a 18-20°C refrigerando desde fuera. La solución lechosa resultante se extrajo con 2 x 100 c.c. de cloroformo y 1 x 50 c.c. del mismo disolvente. Hay que tener cuidado en esta fase, pues tanto el extracto acuoso como los extractos orgánicos contienen cianuro de hidrógeno. La capa clorofórmica se lavó con 2 x 100 c.c. de agua, y luego se ajustó a un pH de 7-8 con una solución de bicarbonato sódico al 10%, para lavarla finalmente con



porciones de 150 c.c. de agua hasta dejar sin cianuro la capa acuosa.

5 Después del lavado final con agua, la capa cloro-
fórmica se desecó sobre 20 g. de sulfato sódico anhidro, se
filtró y se concentró hasta sequedad en baño de vapor y en
un vacío de 25-35 mm. Cuando prácticamente no destilaba
más cloroformo, el residuo viscoso amarillo se enjuagó con
10 100 c.c. de n-heptano (Skellysolve C) a 25-35 mm. y 100°C,
a fin de eliminar el cloroformo remanente. El residuo se
disolvió en 140 c.c. de n-heptano a 100°C. Una vez disuel-
to todo el residuo, se enfrió lentamente, con agitación, pa-
ra que cristalizara despacio. Al cabo de cinco horas, la
temperatura había descendido a 20-25°C, y se había deposita-
do un precipitado blanco abundante. La mezcla se enfrió con
15 agitación a 5°C durante ocho a diez horas, se filtró y se
lavó con n-heptano frío (3 x 10 c.c.), y finalmente con 3 x
15 c.c. de éter de petróleo. El dl-3-(N-formilamino)isocanfano
así obtenido fundió a 160-163°C.

EJEMPLO 2º.-

Preparación de 3-(N-formilamino)isocanfano.

20 En un matraz esférico de tres bocas y 5 litros de
capacidad, provisto de agitador, embudo cuentagotas y ter-
mómetro, se vertieron 325 ml. de ácido acético glacial, y
luego, con agitación y en porciones, un total de 133 g. de
25 cianuro sódico (granular, 2,6 moles), manteniendo la tempe-
ratura a 15°C. Al sedimento blanco espeso se agregó gota a
gota una mezcla previamente preparada y fría de 325 ml. de
ácido acético glacial y 360 ml. de ácido sulfúrico concen-
trado. Después de añadir unos mililitros a 15°C, el sedi-
30 mento espeso se aclaró lentamente, y el residuo de la mezcla
de ácidos acético glacial y sulfúrico se incorporó a 0-2°C.



La adición requirió unas dos horas. Se continuó agitando por espacio de quince minutos, y luego se agregó a gotas, durante una hora, una solución de 178 g. (1,3 moles) de dl-canfeno en 50 ml. de ácido acético glacial, manteniendo la temperatura alrededor de 0° ($\pm 3^{\circ}$).

Prosiguió la agitación durante dos horas a 0°C , y en este lapso se tñó la mezcla de reacción de color amarillo rosado débil. Se retiró el baño refrigerante, y se dejó subir la temperatura hasta $15-20^{\circ}\text{C}$ en unas dos a tres horas. Volvió a aplicarse el baño de hielo, y, manteniendo la temperatura a unos 20°C , la mezcla se diluyó gradualmente con 3 litros de agua, agitando vigorosamente. Al cabo de una a dos horas de agitación enérgica a la temperatura ambiente, el producto oleoso se extractó con 2 x 500 ml. y 1 x 200 ml. de cloroformo, y los extractos reunidos se lavaron con 2 x 500 ml. de agua. El extracto clorofórmico se neutralizó luego agitando con 500 ml. de agua y agregando poco a poco a la mezcla bicarbonato sódico sólido, hasta que la fase acuosa dió un pH aproximado de 7; se necesitaron unos 88 g. de NaHCO_3 . Después de separada la fase clorofórmica, se lavó con 2 x 500 ml. de agua, se desecó sobre cloruro cálcico, y, después de filtrar, se eliminó el disolvente en vacío sobre baño de vapor; así se obtuvo un residuo sólido algo pegajoso de 231,2 gramos. Retirados los últimos indicios de cloroformo mediante lavados repetidos con éter de petróleo, la torta se sometió finalmente a reflujo con unos 500 ml. de éter de petróleo (a $30-60^{\circ}\text{C}$), hasta obtener un espeso sedimento cristalino. Después de refrigerar durante un día, la masa cristalina se filtró por succión, se lavó con éter de petróleo (2 x 125 ml), luego con n-heptano (2 x 125 ml), y nuevamente con éter de petróleo (2 x 125 ml).



Previa desecación al aire a la temperatura ambiente, hasta peso constante, se obtuvieron 180,6 g. de dl-3-(N-formilamino)isocanfano, que fundió a 160-165°C.

Los líquidos de lavado con éter de petróleo y con n-heptano, reunidos, se concentraron a presión reducida, y el aceite remanente se disolvió en una cantidad mínima de éter de petróleo caliente (unos 75 ml). La solución resultante se dejó en la nevera durante dos días. El precipitado de dl-3-(N-formilamino)isocanfano se recuperó después por filtración, y se lavó con éter de petróleo y con n-heptano, como se describe más arriba. Se obtuvieron 12,6 g. de producto, con punto de fusión de 158-164°C.

El dl-3-(N-formilamino)isocanfano (193 g.) se disolvió en 1,9 litros de n-heptano calentando en baño de vapor. Después de clarificar la solución filtrando, el filtrado claro se dejó en reposo a temperatura ordinaria hasta cristalización completa. El producto cristalino se filtró por succión, se lavó con un poco de n-heptano frío, y se desecó al aire. El dl-3-(N-formilamino)isocanfano fundió a 169-174°C.

EJEMPLO 3º.-

Preparación de 3-(N-metilamino)isocanfano.

En un matraz de tres bocas y 12 litros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo cuenta-gotas, se agregaron a 4,23 litros de éter anhidro 78 g. (2,05 moles) de hidruro de aluminio y litio. La mezcla se hizo refluir despacio, agitando, hasta disolver por completo el hidruro, lo que tardó varias horas.

A continuación, durante una hora aproximadamente y agitando, se agregó una solución de 168 g. (0,92 mol) de dl-3-(N-formilamino)isocanfano, preparado según se ha descrito



5 en el ejemplo 2^a, en 1,81 litros de éter anhidro. Después de tal adición, la mezcla se sometió a reflujo durante unas seis horas, y luego se enfrió ligeramente y se añadieron 347 ml. de agua, agitando, con desprendimiento de gas hidrógeno. Se continuó la agitación hasta reducir el precipitado a polvo, que se filtró por succión y se lavó con éter (unos 2 litros en total). El filtrado y las aguas de loción se reunieron y concentraron a 1,6 litros, y el concentrado, que contenía el dl-3-(N-metilamino)isocanfano, se lavó una vez con unos 350 c.c. de agua y se desecó sobre sulfato sódico anhidro. El concentrado etéreo seco se enfrió luego en un baño de hielo, y luego, agitando, se añadió lentamente una solución, saturada en frío, de cloruro de hidrógeno en éter, hasta reacción ácida con rojo Congo; se necesitaron unos 15 440 ml. de éter anhidro saturado (a 0°C) con HCl gaseoso. Terminada la precipitación, el producto cristalino blanco, clorhidrato de dl-3-(N-metilamino)isocanfano, se filtró y se lavó con éter anhidro (aproximadamente 1 litro) hasta que las lavaduras resultaron neutras.

20 El clorhidrato de dl-3-(N-metilamino)isocanfano se desecó al aire a la temperatura ambiente. Se obtuvieron 156,5 g. de producto, que fundió con descomposición a 249°C.

El producto se disolvió en 1,5 litros de isopropanol hirviente, y se dejó luego cristalizar a temperatura ordinaria por espacio de unos dos días. Después de filtrar, el 25 producto se lavó con un poco de isopropanol frío (2 x 70 ml) y se desecó al aire a la temperatura ambiente. Se obtuvieron 104 g. de producto, que fundió con descomposición a 249°C.

EJEMPLO 4^a.

Preparación de 3-aminoisocanfano.

30 Se disolvió dl-3-(N-formilamino)isocanfano (21,75 g.)



5 en una mezcla que contenía 70 g. de hidróxido sódico, 70 c.c. de agua y 210 c.c. de metanol, y la solución resultante se hizo refluir durante unas 16 horas. Después de eliminar la mayor parte del metanol (en vacío, a unos 50°C), el líquido alcalino se agotó en vapor hasta no recoger más aceite. El destilado se saturó con cloruro sódico, y la amina se extrajo con éter. Después de desecar (sobre Na_2SO_4) y de eliminar el éter, el residuo oleoso cristalizó para dar al dl-3-aminoisocanfano en forma de sólido céreo, que fundió a 10 172-174°C, con ablandamiento a 171°C.

Después de sublimar el producto a presión reducida, el dl-3-aminocanfano fundió a 173-175°C.

15 La amina es algo soluble en agua; el pH de la solución se aproxima a 10,5. Para su identificación ulterior, se convirtió en el clorhidrato, que se obtiene en su totalidad y en forma cristalina neutralizando la base con HCl y concentrando la solución.

16 ¹⁶ Calculado por análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}\cdot\text{HCl}$ (189,73):
20 C, 63,30; H, 10,63; N, 7,38; Cl, 18,69.- Hallado: C, 63,59; H, 10,79; N, 7,06; Cl, 18,83.

El clorhidrato es completamente hidrosoluble; no funde a menos de 300°C.

El fosfato se obtuvo de manera análoga.

25 Calculado por análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}\cdot\text{H}_3\text{PO}_4$ (404,53):
C, 47,80; H, 8,83; N, 5,58; P, 12,30.- Hallado: C, 47,84; H, 8,69; N, 6,70; P, 11,94.

El fosfato es una sal cristalina blanca, soluble en agua, pero insoluble en etanol. Funde a 281-283°C, con efervescencia.

30

EJEMPLO 5^a.

Preparación de 3-(N,N-dimetilamino)isocanfano.



Una mezcla de 20 g. (0,105 mol) de clorhidrato de di-
3-aminoisocanfano, 150 ml. de agua, 34 ml. de formol al 40%,
1,0 g. de acetato sódico (anhidro) y 2,0 g. del catalizador
(5% de paladio o carbón vegetal), se hidrogenó a la tempera-
tura ambiente y 40 libras de presión durante unas 18 horas.
Después se absorbió el equivalente de un mol de hidrógeno, y
la reacción se retardó considerablemente. A continuación
se añadieron 2 g. del catalizador de paladio a la mezcla de
reacción, y se continuó hidrogenando (a R.T^o y 40 p.s.i.)
durante otras 24 horas, y entretanto se consumió otro equi-
valente mol de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador,
el filtrado claro incoloro se concentró en vacío a unos 40-
50°C, y el aceite remanente se enjuagó varias veces con agua
y etanol para eliminar el exceso de formaldehído. El resi-
duo parcialmente cristalino se disolvió en 100 ml. de agua,
y la solución se alcalinizó con 45 ml. de NaOH 2,5n, enfriand-
do con hielo. La amina se extrajo seguidamente con 1 x 100
ml. y 3 x 50 ml. de éter, y los extractos etéreos reunidos
se lavaron con 1 x 100 ml. de agua y se desecaron sobre sul-
fato magnésico anhidro. Después de eliminar el disolvente,
el residuo oleoso amarillo pálido se sometió a destilación
fraccionada en vacío. Rendimiento: 16,2 g. de di-3-(N,N-
dimetilamino)isocanfano, con punto de ebullición a 65-66°C
a 2 mm. y n_D^{25} 1,4898.

La base se convirtió en clorhidrato disolviendo la
amina en 160 ml. de éter anhidro y precipitado con solución
etérea de HCl, con rojo Congo como indicador. Después de
filtrar y lavar con éter, se obtuvieron 16,4 g. de clorhi-
drato, que fundió a 166-169°C, con descomposición.

Calculado por análisis para C₁₂H₂₄ClN (217,8): C, 66,18; H, 11,11; N, 6,43; Cl, 16,28.- Hallado: C, 66,17;



H, 10,81; N, 6,54; Cl, 16,1.

La cristalización del clorhidrato en metilisobutilcetona hirviente (1 g. de compuesto por 17 ml.) dió un producto cristalino que fundía a 171-172°C (deso.); una segunda cristalización elevó el punto de fusión a 173-174°C (desc.).

EJEMPLO 6^a.

Preparación de 3-acetamido-isocanfano.

A 30 g. de dl-3-aminoisocanfano (punto de fusión 174^a) se añadieron gradualmente 120 ml. de anhídrido acético, refrigerando por fuera. Después de agregar alrededor de 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado, agitando bien, se obtuvo una solución clara, que se dejó reposar a la temperatura ambiente por espacio de unas 15 horas. La mezcla de reacción se añadió luego despacio a 600 ml. de agua, refrigerando y agitando vigorosamente. El precipitado amorfo blanco que se formó poco a poco se hizo cristalino al agitar; se filtró por succión, se lavó bien con agua, y se desecó al aire. El dl-3-acetamido-isocanfano fundió a 132-134°C.

Por cristalización en Skellysolve caliente (a 95-100°C, 18 ml/g.) se elevó el punto de fusión a 133-135,5°C.

Calculado por análisis para C₁₂H₂₁NO (195,3): C, 73,77; H, 10,83; N, 7,18. Hallado: C, 73,48; H, 10,58; N, 7,18.

EJEMPLO 7^a.

Preparación de 3-(N-etilamino)isocanfano.

Una solución de 4,0 g. dl-3-acetamido-isocanfano cristalizado ya una vez en 90 ml. de éter anhidro, se añadió en un lapso de 25 minutos, agitando, a una solución de 1,75 g. (0,046 mol) de hidruro de aluminio y litio en 100 ml. de éter absoluto. Después de tres horas de reflujo, la



mezcla se enfrió un poco, y agitando vigorosamente se añadieron con mucho cuidado 8,3 ml. de agua. El precipitado granular blanco se filtró y se lavó con éter. Los extractos etéreos se lavaron con 2 x 50 ml. de agua, y se desecaron luego sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar el extracto etéreo a volumen reducido, se añadió HCl etéreo, con refrigeración, hasta un pH aproximado de 3. El precipitado blanco resultante se filtró por succión, se lavó con éter (hasta dejarlo sin HCl) y se desecó al aire. El clorhidrato de dl-3-(N-etilamino)isocanfano fundió a 248°C. La cristalización en isopropanol hirviendo (225 ml.) dió clorhidrato de dl-3-(N-etilamino)isocanfano puro, que fundió a 260-261°C con descomposición.

Calculado por análisis para $C_{12}N_2H_{24}Cl$ (217,78):
C, 66,18; H, 11,11; N, 6,43; Cl, 16,28.- Hallado: C, 66,04; H, 11,16; N, 6,16; Cl, 16,12.

Tratando el compuesto N-etílico así obtenido con anhídrido acético en presencia de una corta cantidad de ácido sulfúrico, según se describe en el ejemplo 6^o, se obtiene el derivado acilado; éste se reduce luego con hidruro de aluminio y litio, siguiendo el método expuesto en el precedente ejemplo, para obtener 3-(N,N-dietilamino)isocanfano.

EJEMPLO 8^o.

Preparación de 3-(N-butirilamino)isocanfano.

Se añadió cloruro de butirilo normal (16 ml.) en porciones, refrigerando con hielo, a 8,0 g. de dl-3-aminoisocanfano, y después se agregaron 80 ml. de solución de hidróxido sódico al 20%. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que cesó la reacción, y luego se diluyó con 150 ml. de agua. Se extractó la mezcla de reacción con 3 x 80 ml. de benceno; se lavaron los extractos reunidos con NaOH 2,5n (75 ml.),



agua (2 x 100 ml), HCl 2,5n (75 ml), y nuevamente con 3 x 100 ml. de agua. Una vez desecado el extracto y eliminado el disolvente, se obtuvo dl-3-(N-butirilamino)isocanfano, que fundió a 75-76,5°C.

5

Calculado por análisis para $C_{14}H_{25}NO$ (223,35): C, 75,28; H, 11,28; N, 6,27.- Hallado: C, 75,49; H, 11,01; N, 6,33.

EJEMPLO 9a.-

Preparación de 3-(N-n-butilamino)isocanfano.

10

A una solución de 2,62 g. (0,069 mol) de $LiAlH_4$ en 150 ml. de éter absoluto, se añadieron agitando 7,0 g. (0,031 mol) de dl-3-(N-butirilamino)isocanfano disueltos en 60 ml. de éter seco. Después de refluir despacio durante la noche, se trató la mezcla con 13 ml. de agua, y el conjunto pulverulento de hidróxidos metálicos formado se filtró y se lavó con éter. Después de lavar el otro extracto con agua (3 x 50 ml.), se desecó (sobre $MgSO_4$ anhidro), y se concentró a un volumen aproximado de 30 ml. La sal clorhídrica se precipitó luego con una solución etérea de HCl (unos 8 ml., pH 3), y el producto se filtró y se lavó con éter hasta dejarlo sin ácido. Al cristalizar se obtuvo, como producto 400 ml. de metilisobutilcetona, clorhidrato de dl-3-(N-n-butilamino)isocanfano puro, que fundió a 212,5-213,5°C.

15

20

25

Calculado por análisis para $C_{14}H_{27}N.HCl$ (245,83): C, 68,40; H, 11,48; N, 5,70; Cl, 14,43.- Hallado: C, 68,75; H, 11,72; N, 5,96; Cl, 14,1.

EJEMPLO 10.-

Preparación de 3-(N-3,3-dimetilbutirilamino)isocanfano.

30

A 6,0 g. de dl-3-aminoisocanfano refrigerado en agua de hielo se añadió un total de 12,0 ml. de cloruro de t-butil-



acetilo en porciones de 3 ml., revolviendo durante unos 10 minutos. Al sedimento espeso se añadió luego poco a poco un total de 60 ml. de NaOH al 20%, agitando bien. Después de sacudir durante dos a tres horas, se diluyó la mezcla de reacción con 200 ml. de agua, y se extractó con 3 x 60 ml. de benceno. Los extractos bencénicos se lavaron con NaOH 2,5n (50 ml.), agua (2 x 80 ml.), HCl 2,5n (50 ml.), y finalmente con 4 x 70 ml. de agua. Después de desecar sobre sulfato magnésico y de eliminar el disolvente, se obtuvo dl-3-(N-3,3,-dimetilbutirilamino)isocanfano, que fundió a 106-108°C.

La cristalización en Skellysolve C caliente (punto de ebullición 95-100°C) dió un producto puro, que fundió a 107-108,5°C.

Calculado por análisis para $C_{16}H_{29}NO$ (251,40): C, 76,44; H, 11,63; N, 5,57; Hallado: C, 76,13; H, 11,48; N, 5,59.

EJEMPLO 11.e

Preparación de 3-(N-3,3-dimetilbutirilamino)isocanfano.

A una mezcla de 6,1 g. (0,16 mol) de hidruro de aluminio y litio en 350 ml. de éter absoluto se añadieron 6,77 g. (0,027 mol) de dl-3-(N-3,3-dimetilbutirilamino)isocanfano disueltos en 80 ml. de éter. Después de unas 19 horas de reflujo, la mezcla de reacción se descompuso mediante adición gradual de 30 ml. de agua, y las sales inorgánicas se filtraron y se lavaron con éter. El otro filtrado se lavó con agua (3 x 100 ml.) y se desecó sobre sulfato magnésico. Después de concentrar a volumen reducido, se precipitó la sal clorhídrica por adición de una solución etérea de cloruro de hidrógeno saturada en frío (unos 10 ml.), hasta reacción alcalina con papel de rojo Congo. El dl-3-(N-3,3-dimetilbutila-



mino) isocanfano precipitado se filtró y se lavó con éter. Después de cristalizar en metilisobutilcetona caliente, el producto fundió a 233-234°C con descomposición.

Calculado por análisis para $C_{16}H_{31}N \cdot HCl$ (273,89):
5 C, 70,16; H, 11,78; N, 5,12. Hallado: C, 70,25; H, 11,06; N, 5,31.

EJEMPLO 12.-

Preparación de yoduro trimetilamónico de 3-aminoisocanfano.

10 A una solución de 4,68 g. (0,021 mol) de clorhidrato de dl-3-(N,N-dimetilamino)isocanfano en 100 ml. de agua se añadieron, refrigerando con hielo, 8,4 ml. de NaOH 2,5n, y la amina libre se extrajo de la mezcla con 4 x 50 ml. de benceno. Después de lavar los extractos bencénicos reunidos
15 con una corta cantidad de agua (25 ml.), y de desecar sobre sulfato magnésico anhidro, se eliminó el disolvente en vacío. La amina libre así obtenida se disolvió en 10 ml. de etanol absoluto, y se añadieron 3 ml. de yoduro de metilo y 3 ml. de una solución al 1% de etilato sódico en etanol (recién preparada).
20 La mezcla se hizo refluir en baño de vapor durante unas 18 horas, y el precipitado cristalino blanco se filtró, se lavó con etanol (4 a 1 ml.) y luego con éter. Después de desecar al aire el sólido crudo, se trituró con cloroformo (10 x 10 ml). La evaporación del extracto cloroformico dió la
25 sal cuaternaria, yoduro trimetilamónico de dl-3-aminoisocanfano, que fundió a 181-182°C con descomposición.

Este producto cristaliza en agua en forma de agujas gruesas.

EJEMPLO 13.-

Preparación de d-3-(N-metilamino)isocanfano y de l-3-(N-metilamino)isocanfano.

30



-5

5

Se añadieron 50 ml. de hidróxido sódico 2,5n a una solución fría de 25,0 g. de clorhidrato de d-3-(N-metilamino)isocanfano en 200 ml. de agua. La base libre se extrajo con 2 x 100 ml. de éter. La solución etérea se desecó sobre sulfato sódico, para obtener 21,0 g. de amina libre.

10

Una solución de la amina (21,0 g.) así obtenida en 210 ml. de acetona se mezcló con una solución de 26,5 g. de ácido d-canfosulfónico en 200 ml. de acetona. El primer lote de cristales se filtró después de dos horas de reposo a la temperatura ambiente. El d-canfosulfonato de d-3-(N-metilamino)isocanfano así obtenido fundió a 213-214°C, y presentaba un poder rotatorio $[\alpha]_{25} = 31,2$ (c = 2% en etanol absoluto). La recristalización no hizo subir el poder rotatorio específico ni el punto de fusión de la sal.

15

El clorhidrato de d-3-(N-metilamino)isocanfano se preparó tratando la sal d-canfosulfónica con un equivalente de hidróxido sódico 2,5n, extrayendo la base libre con éter, y tratando la solución etérea seca con una solución de cloruro de hidrógeno en éter. El clorhidrato de d-3-(N-metilamino)isocanfano, después de dos recristalizaciones en isopropanol tenía un poder rotatorio $[\alpha]_{25} = + 20,6$ (c = 1,57 en cloroformo), y fundió a 262-264°C., con descomposición.

20

25

El d-canfosulfonato de 1-3-(N-metilamino)isocanfano no puede recuperarse de los líquidos iniciales de que se separó la forma d evaporando tales líquidos a presión reducida. Convirtiendo la sal en base libre, y tratando ésta con una solución de cloruro de hidrógeno en éter, proporcionó el clorhidrato de 1-3-(N-metilamino)isocanfano, que puede purificarse más por recristalización en isopropanol, para obtener un producto con un poder rotatorio específico aproximado de

30



Los derivados N-alquídicos de 3-aminoisocanfano y sus sales ácidas, así como las sales amónicas cuaternarias de las aminas terciarias, son compuestos químicos nuevos útiles, dotados de valiosas propiedades farmacológicas. Así, el 3-(N-metilamino)isocanfano ha resultado ser un excelente gangliopléjico, que inhibe la transmisión de impulsos nerviosos por los ganglios simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo. Este compuesto es unas dos veces más activo a base de mg/Kg., y su efecto es substancialmente más duradero que el del bromuro de hexametonio, según se deduce de estudios en perros anestesiados y vagotomizados bilateralmente, aplicando: 1ª, estimulación del extremo periférico del vago seccionado; 2ª, oclusión de la carótida, y 3ª, respuesta a la inyección de nicotina.

Los N-alquilderivados de 3-aminoisocanfano pueden administrarse por vía bucal o en inyección, como gangliopléjicos, a dosis de unos 10 a 50 mg. diarios.

Para administración peroral, los nuevos compuestos obtenidos según este invento pueden emplearse en formas adecuadas, como tabletas o cápsulas que contengan diluentes y excipientes adecuados y puedan prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte. Por ejemplo, es posible preparar tabletas o comprimidos con unos 10 mg. de clorhidrato de 3-(N-metilamino)isocanfano del modo siguiente:

105 g. de clorhidrato de 3-(N-metilamino)isocanfano
291,9 g. de lactosa
115,5 g. de fosfato dicélcico
31,5 g. de almidón
10,5 g. de goma arábiga
10,5 g. de talco
2,1 g. de estearato magnésico.



5 Se mezclan el compuesto isocanfánico, la lactosa, el fosfato dicálcico, el almidón y la goma arábiga, y se pasan por un tamiz nº 60. Después de añadir el talco y el estearato magnésico al material tamizado, la mezcla se bate para hacer gránulos. Estos se pasan por una criba nº 12 y luego por la nº 18, y las partículas finas se baten de nuevo para obtener gránulos del tamaño que interesa. Luego se comprimen los gránulos en forma de tabletas.

10 También se preparan soluciones de N-alquilaminas apropiadas para inyección parentérica de acuerdo con procedimientos conocidos en el ramo. Por ejemplo, las siguientes fórmulas sirven para soluciones adecuadas:

Solución al 10%:

15 10% de clorhidrato de 3-(N-metilamino)isocanfano
9% de cloruro sódico

Cantidad suficiente de agua apirógena de pH 5,45.

Solución al 1%:

20 1% de clorhidrato de 3-(N-metilamino)isocanfano
0,57% de cloruro sódico
0,15% de metilparabén
0,02% de propilparabén

Cant.suf. de agua epiógena de pH 5,35.

25 En las fórmulas precedentes, el clorhidrato de 3-(N-metilamino)isocanfano se puede remplazar por otras sales ácidas de isocanfano, o por otros alquilderivados de 3-aminoisocanfano. Asimismo se pueden utilizar sales amónicas cuaternarias de los compuestos terciarios de aminoisocanfano, como las sales metilhaloideas, por ejemplo, cloruro de metilo o bromuro de metilo, o el metilsulfato. Ejemplos de las citadas sales amónicas cuaternarias que pueden citarse son el metilyoduro de 3-(N,N-dimetilamino)isocanfano, el

30



metileloruro de 3-(N,N-diétilamino)isocanfano, y el metil-sulfato de 3-(N,N-diisopropilamino)isocanfano.

NOTA

5

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano, que comprende poner íntimamente en contacto canfeno con cianuro de hidrógeno en presencia de un ácido, para producir 3-(N-formilamino)isocanfano, y reducir este producto a 3-(N-metilamino)isocanfano.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el material inicial es di-canfeno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reducción se efectúa con hidruro de aluminio y litio.

4.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano, especialmente de un 3-(N-levialquilamino)isocanfano, que comprende poner en contacto íntimo canfeno con cianuro de hidrógeno y un ácido del grupo constituido por el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, en ácido acético glacial, para obtener 3-(N-formilamino)isocanfano; calentar estos compuestos isocanfánicos con una solución alcohólica de un álcali, para formar 3-aminoisocanfano, e hidrogenar el 3-aminoisocanfano en presencia de un aldehído alifático ligero y un catalizador del grupo del platino, hasta que se absorba un equivalente mol de hidrógeno, calculado sobre el 3-aminoisocanfano.

5.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano, especialmente de un 3-(N,N-di-levialquilamino)isocanfano, que comprende poner en íntimo contacto canfeno con cianuro de hidrógeno y un ácido del grupo constituido

30



por el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, en ácido acético glacial, para producir 3-(N-formilamino)isocanfano; calentar este compuesto isocanfánico con una solución alcohólica de un álcali para obtener 3-aminoisocanfano, e hidrogenar el 3-aminoisocanfano en presencia de un aldehído alifático ligero hasta que se absorban dos equivalentes mol de hidrógeno, calculados sobre el 3-aminoisocanfano.

5
10
15
6.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano, especialmente de 3-(N-metilamino)isocanfano, que comprende poner en íntimo contacto canfeno con cianuro de hidrógeno y un ácido del grupo constituido por el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, en ácido acético glacial, para obtener 3-(N-formilamino)isocanfano; calentar este compuesto isocanfánico con una solución alcohólica de un álcali para formar 3-aminoisocanfano, e hidrogenar el 3-aminoisocanfano en presencia de formaldehído, hasta que se absorba un equivalente mol de hidrógeno por mol de 3-aminoisocanfano.

20
25
7.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano, especialmente de 3-(N-N-dimetilamino)isocanfano, que comprende poner en íntimo contacto canfeno con cianuro de hidrógeno y un ácido del grupo constituido por el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, en ácido acético glacial, para obtener 3-(N-formilamino)isocanfano; calentar este compuesto isocanfánico con una solución alcohólica de un álcali para formar 3-aminoisocanfano, e hidrogenar el 3-aminoisocanfano en presencia de formaldehído hasta que se absorban dos equivalentes de hidrógeno por mol de 3-aminoisocanfano.

30
8.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano, que comprende poner en íntimo contacto canfeno



56

229085

5

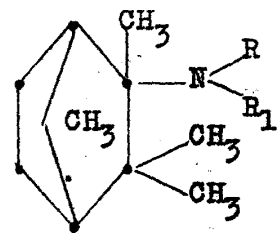
con cianuro de hidrógeno y un ácido del grupo constituido por el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, en ácido acético glacial, para obtener 3-(formilamino)isocanfano, y calentar este isocanfano con una solución alcohólica de un álcali para producir 3-aminoisocanfano.

10

9.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano que comprende poner en íntimo contacto canfeno con cianuro de hidrógeno y un ácido del grupo constituido por el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, en ácido acético glacial, para obtener 3-(N-formilamino)isocanfano.

15

10.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano que comprende la reacción de un compuesto isocanfánico de fórmula:

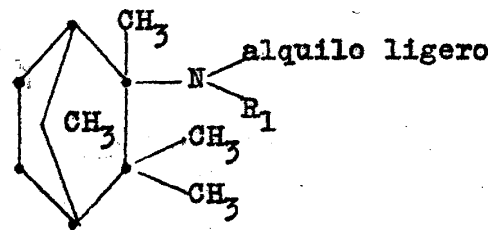


b)

20

donde R₁ es un miembro del grupo integrado por grupos de alquilo ligeros (levialquílicos) e hidrógeno, con un anhídrido alifático ligero, para producir el correspondiente acilderivado, y la reducción del compuesto acílico mediante reacción con un hidruro de aluminio para obtener un compuesto de fórmula:

25



c)

30



5
11.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano que comprende la reacción de 3-aminoisocanfano con anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico para producir 3-(N-acetilamino)isocanfano, y la reducción de este último producto por reacción con hidruro de aluminio y litio para obtener 3-(N-etilamino)isocanfano.

10
12.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano que comprende la reacción de 3-(N-etilamino)isocanfano con anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico para producir el compuesto N-acetilado, y la reducción de este segundo producto por reacción con hidruro de aluminio y litio para obtener 3-(N,N-dietilamino)isocanfano.

15
13.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isocanfano.

Esta memoria consta de veintiseis páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, -5 JUN 1958

P.A.
JOSE M. COLIAR