





valo desde 50° C hasta unos 150°C. El intervalo de temperatura preferible para la operación está en las proximidades de 90° a 110°C.

5 Otro procedimiento para la preparación de azacicicloalcanos sin grupo ciano, comprende la hidrólisis del correspondiente ciano-compuesto, formando el 4-amido-azacicicloalcano, y haciendo reaccionar entonces el último compuesto con un hidróxido de un metal alcalino, que forma en primer lugar la sal del ácido carboxílico del metal alcalino, seguida de una descarboxilación para dar el compuesto deseado. Este procedimiento en fases se lleva a cabo primeramente a 10 unos 190° C, para la formación de la amida, elevándose la temperatura en las proximidades de unos 250° C para las fases finales. Si se trata de obtener solamente el producto 15 sin grupo ciano y no se desea separar el compuesto carbamídico intermedio o el ácido carboxílico, la reacción puede llevarse a cabo por simple calefacción del ciano-compuesto con el hidróxido y agua entre 200° y 300° C aproximadamente.

El azacicicloalcano sin grupo ciano puede ser aciloxilado por calefacción del azacicicloheptano no elegido con una sal de plomo tetravalente de un ácido alifático inferior, en presencia del ácido correspondiente. 20

La temperatura de reacción se mantiene proxima a unos 100° C.

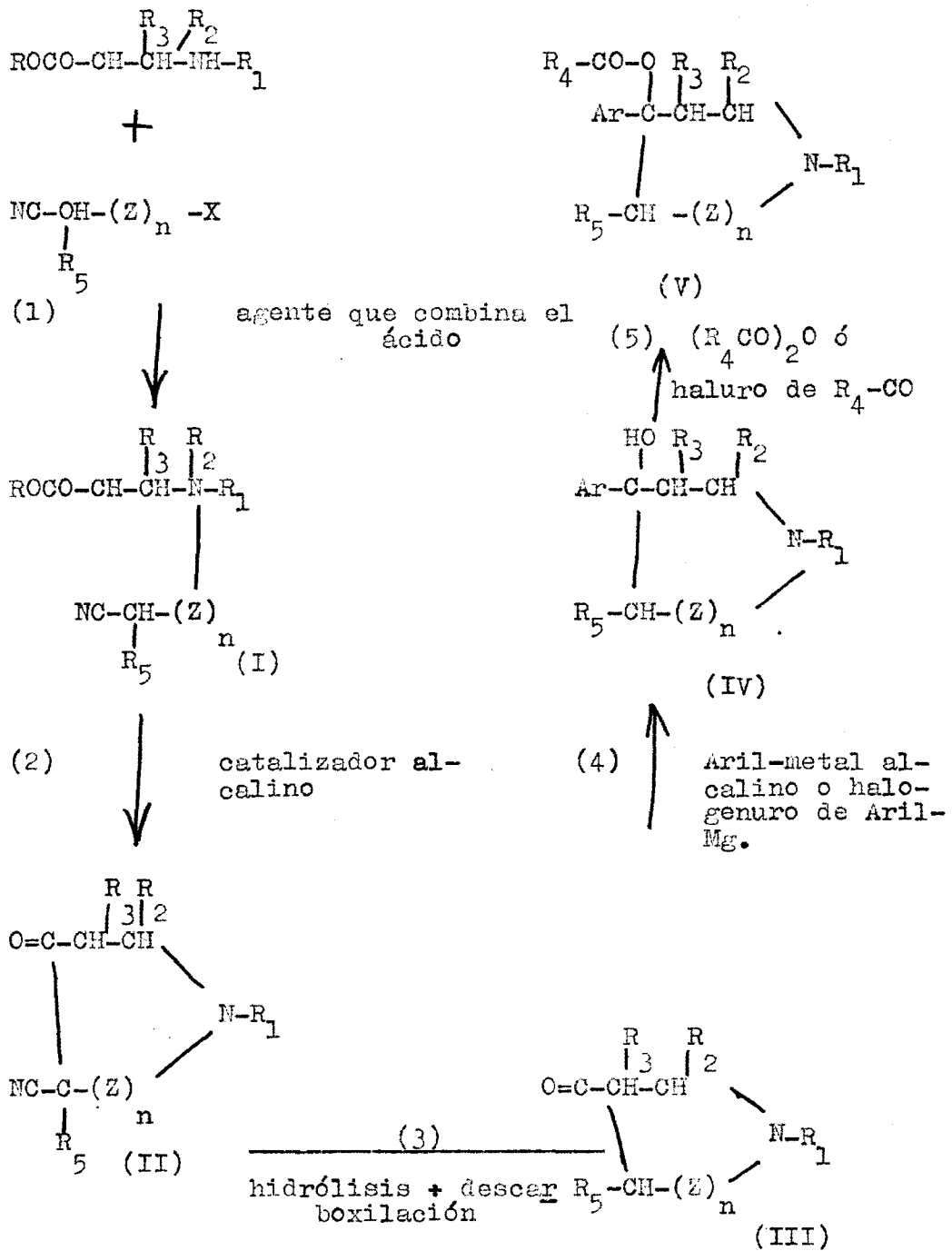
25 Un producto aciloxilado puede obtenerse también por reacción del 4-amido-azacicicloalcano, preparado como se describió anteriormente, con un hipobromito de un metal



alcalino (preparado por reacción de un hidróxido de metal alcalino acuoso con bromo), formándose el correspondiente 4-amino-azacicicloalcano. El último se disuelve en una solución acuosa de ácido acético y se añade nitrito sódico.  
5 Después de la reacción, el producto se alcaliniza para obtener el alcohol. El 4-hidroxiazacicicloalcano puede hacerse reaccionar entonces con anhídrido acético o anhídrido propiónico, formando el producto aciloxilado.

Todavía otro procedimiento de obtención  
10 de los compuestos deseados comprende una serie de reacciones conocidas, que se inician con la preparación de N-(2-cianoetil)-N-(omega-cianoalcano)metilamina. Este producto se cicla entonces, utilizando litio-N-etilanilida, para formar derivados líticos de los 4-imino-azacicicloalcanos y los  
15 últimos se tratan entonces con ácido sulfúrico concentrado, para transformar el grupo imino en oxígeno carbonílico. El compuesto así formado se hace reaccionar con fenil-litio formando el mismo alcohol que se prepara mediante el camino del 4-amido-compuesto, esto es, 4-fenil-4-hidroxiazacicicloalcano. Como antes, este compues-  
20 to se hace reaccionar con un anhídrido de ácido graso formando el correspondiente 4-aciloxi-compuesto.

A continuación, se describirá un procedimiento de preparación de aciloxiazacicicloalcanos que se  
25 prefiere a causa de los rendimientos mejorados del producto deseado, que iniciamos escribiendo las fases de la reacción:





1937

En las fórmulas anteriores, R representa un alquilo inferior, R<sub>1</sub> indica un radicado alquilo o aralquilo inferior, en tanto que R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior y R<sub>4</sub> indica un alquilo, arilo o aralquilo inferior.

La letra X representa un halógeno como el cloro, bromo o yodo ó -OSO O-alquilo inferior, mientras que Z es un radical alquilenos y n representa el número entero 2 ó 3. Se considera que (Z)<sub>n</sub> puede representar un grupo alquilenos inferior de cadena lineal o ramificada, esto es,

CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - ó CH - CHR -  
2 2 2

Ar que significa un radical arilo, representa bien un radical fenilo o el radical fenilo que tenga de 1 a 3 sustituyentes, como los radicales alquilo inferiores, alcóxilo inferiores, halógeno, nitro, hidroxilo, arilo alifáticos inferiores, aciloxi inferiores, amino y mono- y di-alquilamino inferiores.

La reacción (1) se lleva a cabo con un agente que combine el ácido, como el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ó CaCO<sub>3</sub>, en un éter o alcohol de elevado punto de ebullición como por ejemplo éter di-n-butílico, éter di-isopropílico o n-butanol a una temperatura en el intervalo de 80 a unos 150°C. Esta reacción produce un omega, omega-ester-nitrilo, que se utiliza en una reacción de autocondensación, formando un azacicloalcano.

La reacción (2) es una nueva fase de ciclación, mediante la cual el omega, omega-ester-nitrilo se cicla en presencia de un catalizador alcalino disuelto en un hidro-



carburo, como por ejemplo tolueno, xileno, tetralina o deca-  
lina. Los catalizadores preferidos son los alcoholatos de  
metales alcalinos como por ejemplo:  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  ó los hidruros  
de metales alcalinos como el  $\text{NaH}$ . La reacción de ciclación  
5 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de  $100^\circ$   
a  $150^\circ$  C aproximadamente. El empleo de un ester-nitrilo en  
vez de un diester o dinitrilo produce rendimientos conside-  
rablemente mejorados de los productos ciclados.

La eliminación del grupo ciano de la azaci-  
10 cloalcanona, de acuerdo con la reacción (3) se lleva a cabo  
preferentemente por medio de una hidrólisis ácida, utilizan-  
do por ejemplo  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HI}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ó  $\text{H}_3\text{PO}_4$  en agua y operan-  
do a una temperatura en el intervalo desde unos  $70^\circ$  a unos  
 $140^\circ$  C.

15 Si se desea, esta fase de eliminación del  
grupo ciano puede llevarse a cabo también por medio de una  
hidrólisis alcalina, según se indicó anteriormente en el  
primer procedimiento, operando en las condiciones antes des-  
critas.

20 La fase de arilación y de formación de al-  
cohol se consigue en la reacción (4) por tratamiento de la  
azacicloalcanona sin grupo ciano con el grupo arilo deseado,  
en forma de compuesto arílico de metal alcalino, por ejemplo  
aril-litio ó aril-sodio ó en lugar de ellos utilizando un  
25 halogenuro de aril-magnesio, por ejemplo,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ . El  
agente de arilación se disuelve en una mezcla eter-hidrocar-  
buro como, por ejemplo, éter dietílico con benceno. La reac-



ción se lleva a cabo a una temperatura inicial en el intervalo desde  $-35^{\circ}$  hasta  $+10^{\circ}$  C aproximadamente, seguido de un breve período de calefacción desde unos  $+35^{\circ}$  hasta  $+80^{\circ}$  C.

5 En la reacción (5), para la producción del aciloxi-azacicloalcano, se utiliza un anhídrido de ácido como por ejemplo  $(C_2H_5CO)_2O$ , ó un halogenuro de ácido, por ejemplo,  $C_2H_5COCl$ , junto con un agente para combinar el ácido, como por ejemplo piridina en éter o en un disolvente hidrocarburado, como el benceno, o una mezcla de disolventes.

10 La reacción se inicia en el intervalo de temperaturas desde  $-20^{\circ}$  C hasta  $+20^{\circ}$  C y se continúa durante un breve período de calefacción en el intervalo desde  $+35^{\circ}$  hasta  $+80^{\circ}$  C, aproximadamente.

15 El ejemplo específico aclara con mayor detalle un método de obtención de un compuesto típico de este invento.

Ejemplo.

20 Síntesis de 4-fenil-4-propionoxi-1,3-dimetilazacicloheptano-N-(2-carbometoxipropil)-N-(3-cianopropil)metilamina (compuesto I).

Una mezcla, de 1,4 moles (187 g) de 3-metilamino-2-metilpropionato de metilo, 1,4 moles (144 g) de 4-clorobutironitrilo y 1,6 moles (221 g) de carbonato potásico anhidro en 350 ml de éter di-n-butílico se calentaron con agitación a  $110-115^{\circ}$  durante 15 horas. Después de fría la mezcla, las sales inorgánicas se separaron por filtración



5 y el filtrado se extrajo con ácido clorhídrico acuoso. El extracto ácido se lavó con éter, se alcalinizó con solución de hidróxido sódico y se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre carbonato potásico anhidro se filtró y se destiló.

El compuesto I deseado se obtuvo en forma de un líquido incoloro, p.ej.=100-105° (0,25 mm),  $n_D^{25}$  1,4445.

Análisis Calculado para  $C_{10}H_{18}N_2O_2$ : C, 60,60; H, 9,15; N, 14,15.

10 Encontrado: C, 60,55; H, 9,09; N, 14,09.

1,3-dimetilazacicloheptanona-4 (compuesto III)

15 Una mezcla de 0,40 moles (79,3 g) de compuesto I y 0,42 moles (22,7 g) de metóxido de sodio en 1,5 litros de xileno seco se agitaron en atmósfera de nitrógeno, mientras la temperatura se elevaba gradualmente. Por destilación se separó una mezcla de metanol y xileno lentamente. A las 4 horas se habían recogido 250 ml de destilado. Este se reemplazó por un volumen igual de xileno seco y se continuó la destilación lenta. La operación se repitió hasta que se alcanzó el punto de ebullición del xileno seco. El tiempo total necesario para recoger 750 ml de xileno destilado fué de 12 horas. En este momento el derivado sódico de la 5-ciano-1,3-dimetil-azacicloheptanona-4 (compuesto II) estaba en suspensión en el xileno en forma de un

20

25



precipitado de color naranja.

La mezcla fría se extrajo con 750 ml de ácido clorhídrico 1,75 N. El extracto ácido dió un ensayo de enol claramente positivo con solución de cloruro férrico. Se añadieron otros 250 ml de ácido clorhídrico 12 N y la solución se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. Al principio del período de calefacción hubo un fuerte desprendimiento de dióxido de carbono gaseoso, que disminuyó gradualmente y era muy escaso a las 24 horas. En este momento, el ensayo del enol con cloruro férrico fué negativo. La solución fría se alcalinizó con solución de hidróxido sódico al 40% y se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre carbonato potásico anhidro, se filtró y se destiló.

La 1,3-dimetilazacilcloheptano-4 (compuesto III) se obtuvo en forma de un líquido amarillo pálido, p. eb. =  $110^{\circ}$  (35 mm),  $n_D^{29}$  1,4656.

Análisis Calculado para  $C_8H_{15}NO$ : C, 68,16; H, 10,70; N, 9,93

Encontrado: C, 68,07; H, 10,45; N, 10,23

4-fenil-4-propionoxi-1,3-dimetilazacilcloheptano (compuesto IV)

Se preparó una solución de fenil-litio, en atmósfera de nitrógeno a partir de 0,667 átomos-gramo (,46 g) de granalla de litio y 0,332 moles (52 g) de bromo benceno en 50 ml de éter anhidro. La solución se enfrió a  $-20^{\circ}$  C y se añadieron gota a gota con agitación, 0,10 moles (12,7 g) de compuesto III en 100 ml de éter. La temperatura se mantuvo a  $-20^{\circ}$  C du-



rante media hora después de terminada la adición, se dejó entonces calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se dejó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. En este momento el alcohol terciario 4-fenil-4-hidroxi-1,3-dimetilazacicloheptano (compuesto IV) que puede existir en dos formas diestereoisómeras se hallaba presente en forma de su sal de litio.

La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota con agitación 0,35 moles (45 ml) de anhídrido propiónico en 100 ml de tolueno seco, que contenían 5 gotas de ácido sulfúrico 37M. La temperatura de la mezcla se elevó gradualmente y se destilaron a 75 ml de éter a medida que se iba añadiendo gota a gota un volumen igual de tolueno. Entonces se mantuvo durante dos horas una temperatura de 70-80° C.

La mezcla se enfrió a 0° C y se añadieron gota a gota, con agitación, 200 ml de una solución de ácido bórico al 48%-agua (1:3.). Con ello resulta un sistema de 3 fases, que consta de una capa de tolueno, una capa de ácido acuoso y el bromhidrato precipitado del compuesto V (que puede existir en dos formas diestereoisómeras). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con éter, después con agua fría y finalmente con acetona. El precipitado bruto y no completamente seco se disolvió en una mezcla disolvente a metanol-(metil-etil-cetona) y la solución se concentró a pequeño volumen.



21

El bromhidrato, p.f.-201-202°C desc., del compuesto V se separó cristalizado. Se separó por filtración y se lavó con metil-etil-cetona. Por recristalización de metanol-acetona, el punto de fusión se elevó hasta 207-207,5° C. La solubilidad del bromhidrato en agua a la temperatura ambiente era de 1 a 2%.

5

Análisis Calculado para  $C_{17}H_{26}BrHO_2$ : C:57,32; H:7,36; N: 3,93; Br: 22,41.

Encontrado: C:57,14; H:7,48; N:

10

3,80; Br: 22,71.

El picrato, p.f.=162-163 °C, del compuesto V se formó por adición de picrato de litio acuoso a una solución del bromhidrato en ácido acético diluido.

15

Análisis Calculado para  $C_{23}H_{28}N_4O_9$ : C, 54,70; H, 5,59; N, 11,10.

Encontrado: C, 54,46; H, 5,50; N,

11,04.

La base, p.eb. 126° C (0,3 mm),  $n_D^{28}$  1,5182 se formó por tratamiento de la suspensión acuosa del bromhidrato con hidróxido sódico, extracción con éter, secado y destilación a vacío.

20

Análisis Calculado para  $C_{17}H_{25}NO_2$ : C, 74,15; H, 9,15; N, 5,09.

Encontrado: C, 73,83; H, 9,34; N,

25

5,17.

El clorhidrato, p.f. 207° C desc., se formó haciendo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso y seco por



21

una solución de la base en metil- etilcetona-éter (1:2).

Análisis Calc. para  $C_{17}H_{26}ClNO_2$ : C, 65,50; H, 8,41; N, 4,49;  
Cl, 11,37

Encontrado: C, 65,80; H, 8,63; N, 4,57

5 Cl, 11,1.

Otro método de obtención del clorhidrato que es de aplicación general para la obtención de otras sales de las bases libres azacicloalcalínicas es como sigue:

10 0,1 moles de la base se disuelven en  $10\text{ cm}^3$  de etanol absoluto y se añaden gota a gota, mientras se enfría 0,15 moles de ácido clorhídrico en etanol. El exceso ácido clorhídrico y el etanol se separan a presión reducida a 35-45° C. El residuo se recoge por una mezcla 1:1 de (diisopropil-cetona)-éter anhidro, se siembra y se deja estar entonces a 45° C durante 24 horas. El clorhidrato cristalino se  
15 filtra, se lava con éter y se seca sobre ácido sulfúrico concentrado a 25° C y 0,2 mm durante 5 horas. Las siguientes sales pueden prepararse del mismo modo, utilizando el ácido correspondiente y las mismas proporciones de reactivos y  
20 disolventes: bromhidrato, yodhidrato, sulfato sulfato ácido, fosfato, malento, tartrato, citrato succinato, acetato, propionato, acetil-salicilato, etc.

Las bases libres azacicloalcalinas pueden utilizarse para preparar compuestos de amonio cuaternarios  
25 que tengan buenas propiedades humectantes. Para preparar estos compuestos, las bases libres se hacen reaccionar con un halogenuro alifático de cadena larga, que tenga de 8 a 18



5  
10  
15  
20  
25

átomos de carbono, como por ejemplo bromuro de larrilo, manteniendo la temperatura de la reacción en el intervalo desde unos 50° hasta unos 150° C. Otro empleo más de estos compuestos alquilaniminos es su capacidad de combinarse con la penicilina para formar sales con ella, siendo este procedimiento de utilidad para purificar la penicilina e incluso para obtener 2r sales de penicilina de valor terapéutico. Además se ha encontrado que por lo menos una serie de los azacicloalcanos formados, especialmente los acetoxi- y propionoxi-azacicloalcanos, tienen interesantes efectos farmacológicos, especialmente una acción analgética inseparablemente buena. Las aplicaciones anteriores están igualmente indicadas en las bases libres o en sus sales por adición de ácido.

15  
20  
25

Los sustituyentes del anillo arílico pueden estar presentes durante la fase de arilación, por formar parte del reactivo arilante, o puede introducirse el sustituyente elegido después de la arilación del anillo de azacicloalcano. Así, cuando se desee que el radical arilo comprenda uno o más sustituyentes hidroxih en el núcleo, en las reacciones antes escritas deben utilizarse como reactivos los correspondientes compuestos alcoxi-sustituídos. Después de que se ha formado el aril- ciano-azacicloalcano alcoxi-sustituído, se puede convertirse el grupo alcoxi en grupo hidroxih disolviendo al nitrilo en ácido bromhídrico al 48%, calentando hasta que empiece la separación de bromuro de alquilo. La temperatura se mantiene hasta que se ha completado la reacción, después de lo cual se separa el exceso de ácido en



vacío. El residuo se esterifica entonces por adición de alcohol y ácido sulfúrico y calefacción a reflujo durante la noche. La solución se vierte entonces sobre hielo y el ácido sulfúrico empleado como catalizador se separa agitando exceso de carbonato bórico. Las sales inorgánicas se separan por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. El producto puede recristalizarse de alcohol.

Los compuestos de utilidad terapéutica, y más en particular los que poseen acción analgética, pueden emplearse bien oralmente, bien en forma de supositorios, o bien por administración parenteral. Para el uso oral, los compuestos pueden combinarse del como conocido en forma de un elixir u otra forma líquida con excipientes, como los agentes de suspensión y los que comunican sabor. También utilizarse en forma seca, combinados de la manera usual con aglomerantes, azúcares y otros excipientes para tabletas o cápsulas.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 28 de Junio de 1955, bajo el número 518.651, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

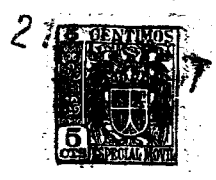
21 FEB



NOTA

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:

- 5                    1º. - Un procedimiento para preparar un aciloxi azacicloalcano, que comprende hacer reaccionar un azacicloalcano 4-aril-alcohol sustituido con 7 a 8 miembros en el anillo con un agente acilador capaz de reaccionar con un elemento activo de un radical en la posición 4 del anillo para formar un 4-aciloxi-azaciclo-alcano.
- 10                    2º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º en el cual el elemento activo es hidrógeno.
- 3º. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º ó 2º, en el cual el radical en la posición 4 que contiene el elemento activo, es el radical -OH.
- 15                    4º. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º, 2º ó 3º, en el cual el agente acilador es un anhídrido de ácido.
- 5º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 4º, en el cual el agente acilador es anhídrido propiónico.
- 20                    6º. - Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el azacicloalcano 4-aril-alcohol sustituido es 4-aril-hidroxil-1,3-di-



metilazacicloheptano.

7<sup>a</sup>. - Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el azacicloalcano 4-aril-alcohol sustituido se prepara haciendo reaccionar una azacicloalcanona-4 con un reactivo de Grignard.

8<sup>a</sup>. - Un procedimiento de preparar un aciloxi azacicloalcano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 FEB. 1957

E.A.  
Alberto de Elzaburu  
Per Fedat.  
*[Handwritten signature]*