

AÑO 1957

Expediente núm.



239106  
239106

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCION**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE INVENCION** por **VEINTE** años, en España

a favor de **DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG,** de nacionalidad

**alemana** domiciliado en **Biberach an der Riss, Alemania,**  
calle de ..... núm. ....

*por:*

**UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE AMINAS TERCIARIAS\***

Nº 4984

Agente Sr. **Elzaburu**

- 2 ENE 1958

P.- 16.481



1958

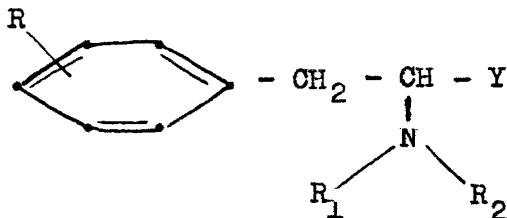
23 91 06

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
en  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE AMINAS TERCIARIAS"

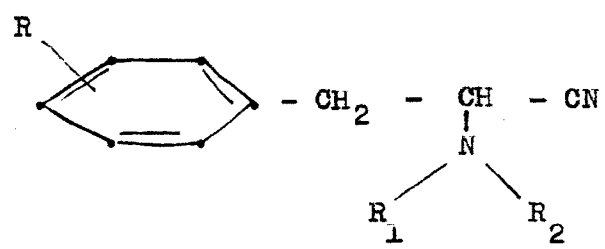
En la patente número 224.671 se describe un procedi-  
miento para la obtención de aminas terciarias de la fórmula  
general



en el que se hacen reaccionar aralcoholaminonitrilos de la  
fórmula general

10

5 CENTIMOS  
- 2 EPT



23 91 06

5

con halogenuros organomagnésicos de la fórmula



10

en presencia de disolventes y, dado el caso, cuaternizando los productos de la reacción obtenidos.

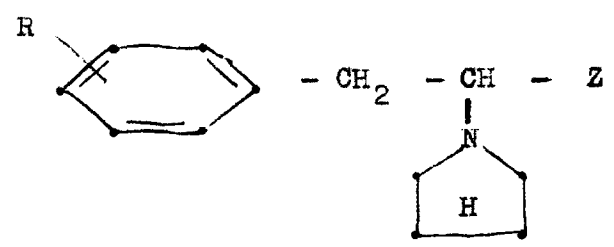
15

En estas fórmulas, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan un grupo alcoholo, oxialcoholo, cicloalcoholo, arilo o aralcoholo, o bien, en unión de N, un anillo heterocíclico que, dado el caso, contenga otro heteroátomo, por ejemplo, el anillo pirrolidino, el piperidino o el morfolino. R significa hidrógeno, un grupo alcoholo o alcoxi, e Y, un radical arilo, aralcoholo, alcoholo o cicloalcoholo, dado el caso sustituido, no pudiendo R ser un átomo de hidrógeno, cuando Y es fenilo o un radical alcoholo con 1 ó 2 átomos de carbono.

20

Mejorando este procedimiento se ha descubierto que pueden obtenerse con buen rendimiento 1-fenil-2-[pirrolidil-(1')] -2-alcoholo o alternativamente alqueniolo-etanos de la fórmula general

25



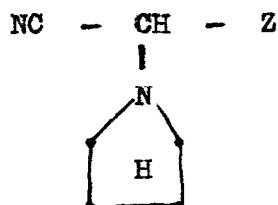
30

donde R significa hidrógeno, un grupo alcoholo o alcoxi, y Z,

23 91 06



un radical alcoholo o alcoholeno de cadena recta o ramificada, haciendo reaccionar nitrilos de la fórmula general



donde Z recibe el significado más arriba indicado, con halogenuros benzilmagnésicos, sustituidos, dado el caso, en el anillo, todo ello en presencia de disolventes, y disgregando la mezcla de la reacción obtenida mediante acidificación. Los productos de la reacción obtenidos pueden, si así se desea, ser transformados de la manera conocida en sus compuestos amónicos cuaternarios, por ejemplo, mediante reacción con metilbromuro en acetona.

Preferentemente se hacen reaccionar nitrilos ácidos con el radical pirrolidino sustituido en la posición  $\alpha$ , con halogenuros benzilmagnésicos, que en la parte alcoholo o alternativamente alqueno, contienen 2 - 11 átomos de carbono.

Como disolventes para la reacción son apropiados el éter, el benzol, el tetrahidrofurano, el dibutiléter, el dioxano y similares, o bien mezclas de estos disolventes. La reacción puede llevarse a cabo enfriando o calentando.

Los nitrilos de la fórmula arriba indicada, que se emplean como sustancias de partida, son compuestos fácilmente asequibles, que se obtienen a partir de los aldehidos correspondientes por métodos conocidos (Houben-Weyl, Métodos de la Química Orgánica, edición 4ª, tomo 8, pág. 279 y siguientes).

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento, son valiosos medios terapéuticos, ya que poseen excelentes cuali-

239106

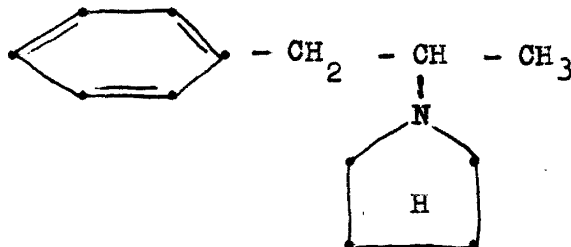


dades estimulantes centrales, que aventajan sustancialmente a las de la cafeína. Así por ejemplo, los poderes activos relativos obtenidos mediante registro de la motilidad de ratas en jaulas trepidantes (compárese Schlaginweit, Arch. exp. Path. und Pharm., tomo 131, 1929, pág. 212) después de una inyección subcutánea, ascienden a 1 para la cafeína, a 30 para el hidrocloreuro de 1-fenil-2-pirrolidino-butano, a 15 para el hidrocloreuro de 1-fenil-2-pirrolidino-3-metil-butano, a 50 para el hidrocloreuro de 1-fenil-2-pirrolidino-pentano y a 10 para el hidrocloreuro de 1-fenil-2-pirrolidino-octano.

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

Ejemplo 1

1-fenil-2-pirrolidino-propano



Al reactivo Grignard preparado a partir de 4,6 g de polvo de magnesio y 25,2 g de benzilcloruro en éter absoluto, se agrega, a gotas agitando, una solución de 12,4 g de  $\alpha$ -pirrolidino-propionitrilo (punto de ebullición  $Kp_{10} = 78 - 80^{\circ}$ ) en 30 c.c. de éter absoluto. Terminada esta adición, se calienta a reflujo, agitando, durante 1 1/2 horas. Después de enfriada, se disgrega la mezcla de la reacción mediante la adición de hielo y ácido clorhídrico diluido, hasta que reacciona ácidamente. Se separa entonces la capa de éter y se desecha. La capa acuosa

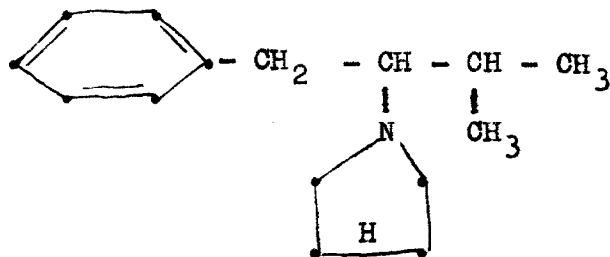
23 91 06



clorhídrica se convierte en alcalina mediante la adición de amoníaco, y el aceite segregado se recibe en éter. Después de secar sobre sulfato sódico, se expulsa el éter, y el aceite residual se destila en el vacío. Se obtienen 14 g de amina en forma de líquido incoloro de punto de ebullición  $Kp_{15} = 137 - 138^{\circ}$ . Para su transformación en el hidrocloreuro, se disuelve la amina en éter y se precipita con ácido clorhídrico etérico. El hidrocloreuro incoloro funde a  $151-152^{\circ}$ .

Ejemplo 2

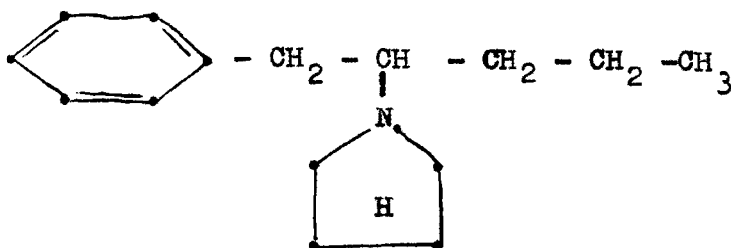
1-fenil-2-pirrolidino-3-metil-butano



Se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1, empleando 15,2 g de  $\alpha$ -pirrolidino-isovaleronitrilo ( $Kp_{23} = 103 - 104^{\circ}$ ), y se obtienen 17 g de amina de  $Kp_{0,2} = 88^{\circ}$  en forma de líquido incoloro. El punto de fusión del hidrocloreuro incoloro se halla en  $163^{\circ}$ .

Ejemplo 3

1-fenil-2-pirrolidino-pentano



23 91 06



A 72 g de polvo de magnesio en 400 c.c. de una mezcla  
compuesta de 1 parte de benzol y 1 parte de tetrahidrofurano,  
se agregan a gotas, agitando, 390 g de benzilcloruro, de ma-  
nera que la temperatura no suba a más de 40°. Se diluye el  
5 reactivo Grignard con 750 c.c. de benzol-tetrahidrofurano, des-  
pués de lo cual se agrega a gotas, agitando, una solución de  
228 g de  $\alpha$ -pirrolidino-valeronitrilo en 400 c.c. de benzol-  
tetrahidrofurano, no debiendo la temperatura sobrepasar 40°. Una vez terminada la adición, se mantiene la temperatura du-  
10 rante 3 horas a 40° y se sigue agitando durante algún tiempo  
a temperatura ambiente. A continuación se evapora la cantidad  
principal del disolvente en el vacío y el residuo se disgre-  
ga, hasta que reacciona ácidamente, mediante la adición de  
hielo y ácido clorhídrico. Después de agregar 1 litro de ben-  
15 zol, se separa la capa acuosa ácida, y la capa de benzol se  
extrae agitando dos veces con ácido clorhídrico diluido. Las  
soluciones acuosas clorhídricas reunidas, se mezclan con amo-  
niaco hasta observarse una reacción alcalina. El aceite segre-  
gado se recibe en benzol y se destila en el vacío, una vez  
20 expulsado el disolvente. Se obtienen 275 g de amina de  $K_p_{0,35} =$   
90 - 92°.

El hidrocloreuro incoloro cristalino funde a 134 - 135°.

El bromometilato se produce en rendimiento prácticamen-  
te cuantitativo, al agregarse 2 g de metilbromuro a 4,3 g de  
25 amina en 30 c.c. de acetona y calentarse ligeramente en una  
bombona de vidrio. Se forman cristales incoloros de punto de  
fusión 167 - 168°.

2 ENE. 1933

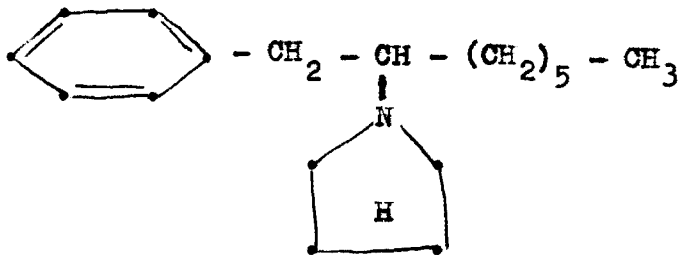


23 91 06

Ejemplo 4

1-fenil-2-pirrolidino-octano

5



10

Se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1, empleando 19,4 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -pirrolidino-caprílico ( $Kp_{16} = 147^{\circ}$ ) y se obtienen 22 g de la amina de  $Kp_{0,07} = 106 - 107^{\circ}$  en forma de aceite incoloro.

Del mismo modo se obtienen:

15

A partir de 13,8 g de  $\alpha$ -pirrolidino-n-butironitrilo ( $Kp_{15} = 90 - 92^{\circ}$ ), 16 g de 1-fenil-2-pirrolidino-butano ( $Kp_{0,25} = 84-85^{\circ}$ ; hidrocioruro, F =  $158^{\circ}$ );

20

a partir de 16,6 g de  $\alpha$ -pirrolidino-capronitrilo ( $Kp_{15} = 111 - 113^{\circ}$ ), 17 g de 1-fenil-2-pirrolidino-hexano ( $Kp_{0,6} = 108 - 110^{\circ}$ );

25

a partir de 16,6 g de  $\alpha$ -pirrolidino-isocapronitrilo ( $Kp_{15} = 109 - 110^{\circ}$ ), 17 g de 1-fenil-2-pirrolidino-4-metilpentano ( $Kp_{0,5} = 101^{\circ}$ ; hidrocioruro: F =  $125 - 126^{\circ}$ );

30

a partir de 18 g de nitrilo de ácido  $\alpha$ -pirrolidino-heptanoico ( $Kp_{15} = 127 - 129^{\circ}$ ), 17 g de 1-fenil-2-pirrolidino-heptano ( $Kp_{0,4} = 106^{\circ}$ ), y

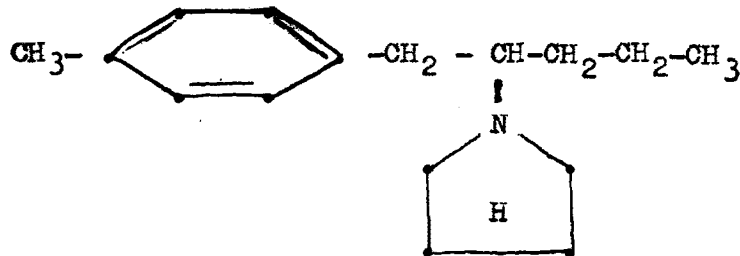
a partir de 16,5 g de nitrilo de ácido  $\alpha$ -pirrolidino-penteno-(2), que no fué destilado, un rendimiento bruto de 18 g de 1-fenil-2-pirrolidino-penteno-(3) [N hallado: 6,60; calculado: 6,51;  $Kp_{0,3} = 104 - 106^{\circ}$  (descomposición)].



23 91 06

Ejemplo 5

1-(p-metilfenil)-2-pirrolidino-pentano

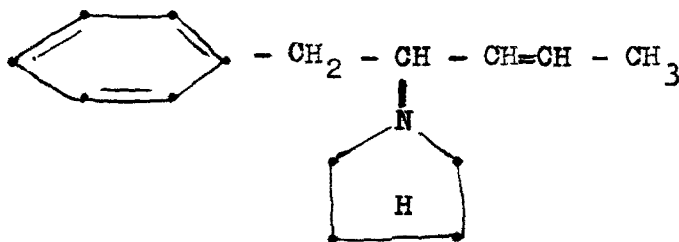


10 Se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1, si bien empleando 4,6 g de polvo de magnesio, 37 g de p-xililbromuro y 15 g de  $\alpha$ -pirrolidinovaleronitrilo, obteniéndose 17 g de amina de  $Kp_{O,45} = 108 - 110^\circ$  en forma de líquido incoloro.

15 Del mismo modo se obtienen a partir de 37 g de o-xililbromuro, 11 g de 1-(o-metilfenil)-2-pirrolidino-pentano ( $Kp_{O,4} = 119 - 121^\circ$ ), y a partir de 37 g de m-xililbromuro, 16 g de 1-(m-metilfenil)-2-pirrolidino-pentano ( $Kp_{O,45} = 116^\circ$ ).

Ejemplo 6

1-fenil-2-pirrolidino-penteno-(3)



25 Al compuesto Grignard preparado con 4,8 g de polvo de magnesio y 25,2 g de benzilcloruro en éter absoluto, se agregan a gotas, agitando constantemente, 16,5 g de nitrilo de ácido  $\alpha$ -pirrolidino-penteno-(2) en 25 c.c. de éter. Una vez terminada la adición, se calienta a reflujo durante 2 horas y a con-

30

23 91 06



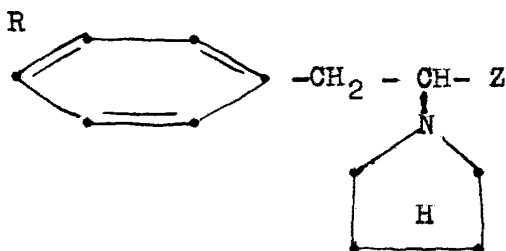
5 tinuación se agrega algo de hielo y después ácido clorhídrico diluido, hasta observarse una reacción ácida. Después de separar la capa de éter y de desecharla, se precipita desde la solución acuosa ácida y mediante la adición de amoniaco, la amina, que se recoge en éter. Para la purificación, se agita la solución de éter con ácido clorhídrico diluido, se desecha la capa de éter y de la solución acuosa ácida y mediante la adición de amoniaco, se libera la amina, que se recibe en éter y se seca sobre sulfato sódico. Después de expulsado el disolvente, se obtienen 18 g de la amina, ligeramente amarillenta (N hallado: 6,60; calculado: 6,51), que se descompone en la destilación.

10 Junto a la acción estimulante central más arriba mencionada, poseen los compuestos de acuerdo con el invento también propiedades analépticas, así como de aumento de la presión sanguínea. Los ensayos han demostrado, que el 1-fenil-2-pirrolidino-pentano y el 1-(p-metilfenilo)-2-pirrolidino-pentano representan a este particular compuestos especialmente eficaces.

20 N O T A

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

1º.- Un procedimiento para la obtención de aminas terciarias de la fórmula general

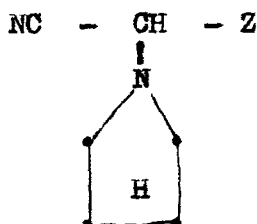


23 91 06



donde R significa hidrógeno, un grupo alcohol o alcoxi, y Z un radical alcohol o alqueno de cadena recta o ramificada, y de sus compuestos amónicos cuaternarios, caracterizado por el hecho de que nitrilos de la fórmula general

5



10 donde Z tiene el significado más arriba indicado, se hacen reaccionar de la manera conocida con halogenuros benzilmagnésicos, que pueden estar o no sustituidos en el radical fenilo, todo ello en presencia de disolventes, después de lo cual se disgrega la mezcla de la reacción mediante acidificación y, dado el  
15 caso, se transforman los productos de la reacción en sus compuestos amónicos cuaternarios.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como disolventes éter, benzol, tetrahidrofurano, dioxano y similares, o bien mezclas de los mismos.

20 3º.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse como sustancias de partida nitrilos ácidos sustituidos con el radical pirrolidino en la posición  $\alpha$ , cuya parte de alcohol o alternativamente de alqueno, contiene 2 - 11 átomos de carbono.

25 4º.- Un procedimiento para la fabricación de aminas terciarias.

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

239106

2 ENE



Esta Memoria consta de diez hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

- 2 ENE. 1958

Francisco de Elizaburu  
C. P. de