

AÑO .....

Expediente núm. .....



245955

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

245955

**PATENTE DE** I N V E N C I O N .....

## MEMORIA DESCRIPTIVA

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE** INVENCION ..... por 20 ..... años, en España

*a favor de*

Dr. KARL THOMAE GmbH ..... , de nacionalidad

alemana ..... domiciliado en Biberach an der Riss (República

calle de ..... Federal Alemana) .....  
núm. ....

*por:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS" .....

Nº 11642

Agente Sr. D. Pablo Agudo Obregon .....

245.955



245955

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

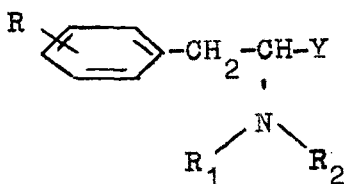
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.M.B.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, República Federal Alemana, por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS".

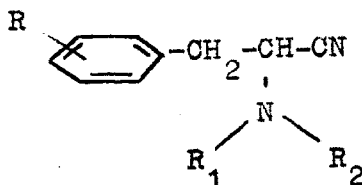
-----

Memoria descriptiva

El objeto de la patente española 224.671 está constituido por un procedimiento para la obtención de aminas terciarias de la fórmula general



según el cual se hacen reaccionar aralquilaminonitrilos de la fórmula



245955



con halogenuros órgano-magnésicos de la fórmula

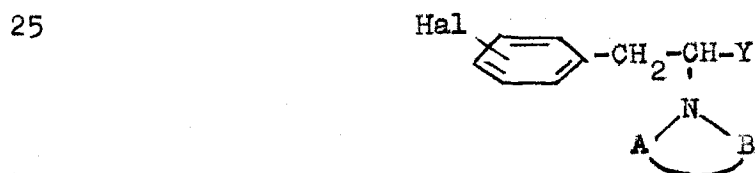


en presencia de disolventes.

15 En las anteriores fórmulas significan  $R_1$  y  $R_2$  un grupo alquilo, oxialquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, siendo  $R_1$  y  $R_2$  iguales o distintos o pudiendo también formar con N un anillo heterocíclico que contiene eventualmente otro heteroátomo, y R hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxi e Y un resto arilo, alquilo, aralquilo o cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo R

20 no ser un átomo de hidrógeno cuando Y es fenilo o un resto alquilo con 1 - 2 átomos de carbono.

Ahora bien, se ha comprobado que se obtienen 1-(halógenofenil)-2-aminoalcanos de la fórmula general

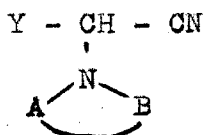


donde Hal significa un resto halógeno

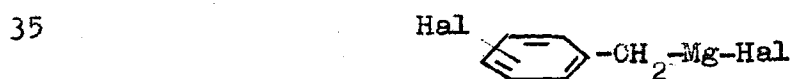
$\text{N} \begin{pmatrix} \text{A} \\ \text{B} \end{pmatrix}$  el resto de pirrolidina o piperidina e

30 Y un resto alquilo recto o ramificado si se hacen actuar

a) sobre nitrilos de la fórmula general



halogenuros halogenobencilmagnésicos de la fórmula general



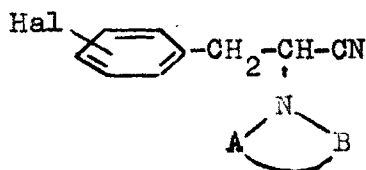
o se transforman

245955

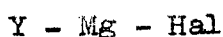


b) nitrilos de la fórmula general

40



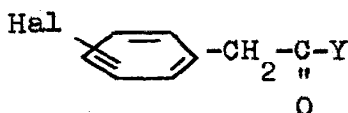
con compuestos de Grignard de la fórmula general



45

o, de manera en sí conocida,

c) se aminan reductivamente halógenobencilalquilcetonas de la fórmula general

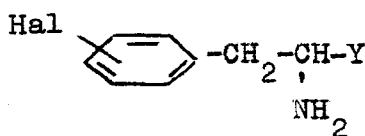


50

con piperidina o pirrolidina, pudiéndose emplear ácido fórmico y sus derivados, así como hidrógeno nascente o producción preferiblemente por vía catalítica, o si, de manera en sí conocida

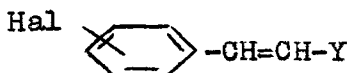
d) Se hace actuar de manera en sí conocida 1,4-dialógenobutano y respectivamente 1,5-dialógenopentano sobre aminas primarias de la fórmula general

55



o

e) Se adiciona el compuesto olefínico doble de estiroles sustituidos de la fórmula



pirrolidina o piperidina en presencia de un metal alcalino, teniendo Hal, N  $\begin{matrix} \text{A} \\ \text{B} \end{matrix}$  e Y siempre los significados anteriormente indicados.

65

245955



Las reacciones según a) y b) son realizadas en presencia de medios de solución y respectivamente de dilución corrientes para reacciones de Grignard, como éter, tetrahidrofurano, benzol, éter dibutílico y similares.

70 Los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas, desde el punto de vista terapéutico, como medios para aumentar la presión de la sangre y como estimulantes. Así, 2 mg/kg de clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2-piperidin-pentano, aplicados por vía intravenosa, provocan en el gato un aumento de la presión de la sangre equivalentes a 30 - 80 mm Hg. La DL<sub>50</sub>, determinada en ratones con administración por vía subcutánea, es de 839 mg/kg. La toxicidad de este compuesto es, por tanto, muy pequeña y no es más que 1/3 aproximadamente de la del clorhidrato de 1-fenil-2-piperidin-pentano, de análoga estructura, cuya DL<sub>50</sub>, determinada de la misma manera, es de 247 mg/kg.

80 El clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin-pentano aumenta en 20 - 60 mm Hg, la presión de la sangre, al ser empleado por vía intravenosa a razón de 2 mg/kg, como han demostrado ensayos realizados en gatos y perros. El efecto estimulante del sistema nervioso central de este compuesto resultó 30 veces superior al de la cafeína, como demostraron mediciones comparativas de la motilidad de ratas en jaulas vibrantes después de inyección subcutánea. La toxicidad del compuesto, determinada con administración subcutánea, es con una DL<sub>50</sub> de 130 mg/kg - netamente inferior a la del clorhidrato del 1-fenil-2-pirrolidin-pentano, que es de 99 mg/kg.

#### Ejemplo 1

Al compuesto de Grignard, obtenido en éter con 4,8 g de magnesio en polvo y 32,2 g de cloruro de p-clorobencilo, se añaden a gotas, removiendo, 16,6 g de  $\alpha$ -piperidin-valeronitrilo, disueltos



245955

95 en éter. Una vez concluida la adición, se calienta durante otras  
1 - 2 horas en baño de agua y se descompone luego la mezcla de  
reacción mediante adición de agua y de ácido clorhídrico diluido  
hasta la reacción ácida. Se separa entonces la capa de éter, que  
se desecha, y se alcaliniza mediante adición de amoníaco la solu-  
100 ción ácida acuosa, separándose un aceite que se absorbe en éter y  
que se destila en el vacío previa eliminación del disolvente.

Se obtienen 16 g de 1-(p-clorofenil)-2-piperidin-pentano en  
forma de líquido casi incoloro de P.e. <sub>0,2</sub> 124° C.

Si se realiza la transformación del compuesto de Grignard  
105 con el nitrilo en una mezcla de tetrahidrofurano/benzol (1:1), el  
rendimiento es de 15 g.

El clorhidrato incoloro precipitado mediante ácido clorhídri-  
co etéreo y recristalizado en acetona se funde a 178 - 179°.

De la misma manera, se obtienen de 15,2 g de  $\alpha$ -pirrolidin-  
110 valeronitrilo 19 g de 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin-pentano de  
P.e. <sub>0,5</sub> 123° (clorhidrato F 126 - 128°); de 16,6 g de  $\alpha$ -pirrolidin-  
isocapronitrilo 19 g de 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin-4-metil-pen-  
tano de P.e. <sub>0,4</sub> 120 - 121° (clorhidrato F 165 - 166°); de 15,2 g  $\alpha$ -  
115 -pirrolidin-isc-valeronitrilo 19 g de 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin  
-3-metil-butano de P.e. <sub>0,4</sub> 115 - 116° (clorhidrato F 195°); de  
16,6 g de  $\alpha$ -pirrolidin-capronitrilo 21,5 g de 1-(p-clorofenil)-2-  
pirrolidin-hexano de P.e. <sub>0,5</sub> 130° (clorhidrato F 114 - 116°); de  
19,4 g de  $\alpha$ -pirrolidin-octanonitrilo 23 g de 1-(p-clorofenil)-2-  
120 pirrolidin-octano de P.e. <sub>0,4</sub> 138°; de 13,8 g de  $\alpha$ -piperidin-pro-  
pionitrilo 13,5 g de 1-(p-clorofenil)-2-piperidin-propano de P.e.  
<sub>0,6</sub> 125 - 126° (clorhidrato F 200 - 201°).



245955

Ejemplo 2

125 Si se trabaja como se describe en el Ejemplo 1, pero empleando 32,2 g de cloruro o-clorobencílico, 4,8 g de magnesio en polvo y 16,6 g de  $\alpha$ -piperidin-valeronitrilo, se obtienen 15 g de 1-(o-clorofenil)-2-piperidin-pentano en forma de líquido incoloro de P.e.  $0,15$  122 $^{\circ}$ , cuyo clorhidrato, después de recrystalizar en acetona, se funde a 168 - 170 $^{\circ}$ .

Ejemplo 3

130 Se agitan 9,2 g de (p-clorobencil)-etilcetona y 7 g de pirrolidina en 50 cm $^3$  de metanol absoluto con adición de 0,1 g de catalizador de óxido de platino, a temperatura ambiente, con hidrógeno, a una presión de unas 3 atmósferas. Una vez concluida la absorción de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador, se concentra  
135 la solución, se diluye el residuo en ácido clorhídrico diluido y se agita la solución con éter para purificarla. Se alcaliniza la solución acuosa ácida, se absorbe en éter la amina que se ha separado y se destila el aceite que queda previa eliminación del disolvente. Se obtienen 5 g de 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin-butano de P.e.  $0,6$  122 $^{\circ}$ , cuyo clorhidrato, previa recrystalización en acetona, se funde a 141 $^{\circ}$ .

Ejemplo 4

145 En un autoclave de sacudida se disuelven 19,8 g de (p-clorobencil)-propil-cetona y 15 g de piperidina en 100 cm $^3$  de etanol anhidro, se añaden 0,15 g de catalizador de óxido de platino y se trata con hidrógeno la mezcla de reacción a una temperatura de 200 $^{\circ}$  y a una presión de 180 atmósferas hasta que no se verifica ya absorción alguna. Se separa entonces por filtración el catalizador, se evapora el alcohol, se absorbe el residuo en ácido clorhídrico  
150 diluido y se agita con éter. Se desecha la solución etérea. De la



245955

solución ácida acuosa se separa por adición de lejía de sosa al 10 % la amina, se absorbe en éter y se destila previa evaporación del disolvente. Se obtienen 4,5 g de 1-(p-clorofenil)-2-piperidin-pentano de P.e. <sup>0,2</sup> 124°, cuyo clorhidrato, previa recristalización el acetona, se funde a 178 - 179°.

155

Ejemplo 5

En 28,4 g de pirrolidina, que se encuentran en un matraz con refrigerante que baja, se añaden a gotas 18,4 g de ácido fórmico anhidro y se calienta luego lentamente a unos 170°, separándose por destilación el agua que se ha formado. Después de enfriamiento se añaden 19,8 g de (p-clorobencil)-propil-cetona, 4,6 g de ácido fórmico y 2 g de hexahidrato de cloruro de magnesio y se calienta la mezcla durante unas 5 horas en baño de aceite a 180-190° hasta que no pasa ya líquido alguno.

160

Se mezcla entonces con ácido clorhídrico diluido hasta la reacción ácida la mezcla de reacción que se encuentra en el matraz y se agita con éter. Se desecha la solución etérea y se pone en libertad, mediante adición de lejía alcalina, la amina contenida en la solución acuosa ácida, que se absorbe en éter y se destila previa evaporación del disolvente. Se obtienen 12 g de 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin-pentano de P.e. <sup>0,5</sup> 123°, cuyo clorhidrato, previa recristalización en acetona, se funde a 126°.

165

170

Ejemplo 6

Se calientan durante 3 horas con reflujo 3 g de 1-(p-clorofenil)-2-amino-pentano y 2,5 g de 1,5-dibromopentano con 1 g de acetato de sodio en 20 ml de isopropanol. Después de separarse por destilación el isopropanol, se añade al residuo ácido clorhídrico diluido hasta la reacción ácida y se agita luego con éter. Se desecha la capa etérea. De la solución ácida acuosa se separa mediante adi-

175

180



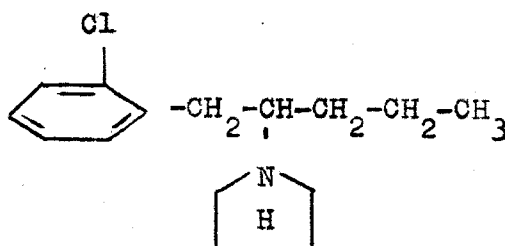
245955

ción de lejía alcalina la amina y se extrae luego con éter. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 1,5 g de 1-(p-clorofenil)-2-piperidin-pentano. El punto de fusión del clorhidrato se encuentra a 178°.

185

Ejemplo 7

1-(o-clorofenil)-2-pirrolidin-pentano



190

En un compuesto de Grignard, obtenido con 4,8 g de magnesio en polvo y 32,2 g de cloruro o-clorocencílico en éter absoluto se añaden lentamente 15,2 g de  $\alpha$ -pirrolidin-valeronitrilo, disueltos en éter absoluto.

195

Después de añadir el nitrilo, se calienta durante 2 horas con reflujo y se descompone luego con hielo y ácido clorhídrico diluido. Se separa y se desecha la capa etérea. Se pone en libertad en la capa acuosa, mediante adición de solución de amoníaco concentrado, la amina, que se absorbe en éter y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporarse el disolvente se destila en vacío elevado el aceite que queda. Con un P.e.  $112^{\circ}$ ,  $0,25$ , la amina pasa en forma de líquido incoloro. Se obtiene con un rendimiento del 54 % de la teoría.

200

Ejemplo 8

205

En el compuesto de Grignard constituido por 2 g de magnesio en polvo y 10,7 g de bromuro de propilo en éter absoluto se añaden a gotas, removiendo, 10 g de 2-(p-clorofenil)-1-pirrolidin-propionitrilo (F 69 - 70°, en etanol), disueltos en éter. Para completar la reacción, se sigue calentando otras 2 horas con



245955

210 reflujo y se añade luego hielo y ácido clorhídrico concentrado hasta  
la reacción ácida. Se separa entonces la capa etérea, se desecha  
y se pone en libertad en la capa acuosa ácida, mediante adición  
de amoníaco, el 1-(p-clorofenil)-2-pirrolidin-pentano. La amina  
absorbida en éter es secada sobre sulfato de sodio y destilada des-  
215 pués de la evaporación del disolvente, obteniéndose 5 g de un lí-  
quido incoloro de P.e. 120°. Punto de fusión del clorhidrato  
0,4  
126.

Ejemplo 9

Se calientan con reflujo hasta la ebullición 3,6 mol de pirro-  
220 lidina anhidra, removiendo con exclusión de humedad, con 4 g de  
litio finamente cortado. Se añaden a gotas en la mezcla hirviendo,  
en un plazo de 30 minutos, 0,9 mol de 1-(p-clorofenil)-penteno(1),  
disolviéndose el litio que le da un color oscuro a la solución.  
A continuación se sigue calentando otras 3 horas, con reflujo, el  
225 depósito de la reacción.

Previo enfriamiento, se añade ácido clorhídrico hasta la reac-  
ción ácida y se eliminan las partes insolubles en ácido agitando  
con benzol. Se alcaliniza con amoníaco la solución acuosa ácida  
y se absorbe en benzol la base que se ha separado. Después de se-  
230 car sobre sulfato de sodio se evapora el disolvente y se destila  
en el vacío la base que queda (17 g). Se obtiene el 1-(p-clorofe-  
nil)-2-pirrolidin-pentano en forma de líquido de color de P.e.  
0,5 122°.

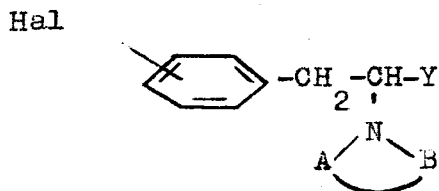
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania,  
235 el 10 de Enero de 1.958, bajo el número T 14 610 IVb/12p, se aco-  
ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.



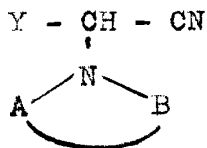
245955

REIVINDICACIONES

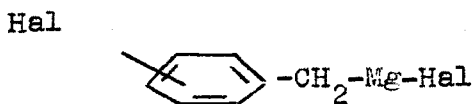
240 1). Procedimiento para la obtención de aminas terciarias de la fórmula general



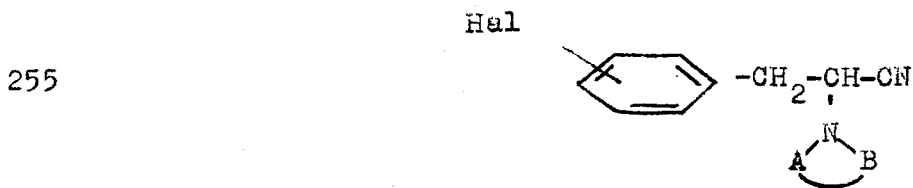
245 donde Hal significa un resto halógeno, N el anillo de pirrolidina o de piperidina e Y un resto alquilo recto o ramificado, y sus compuestos amónicos cuaternarios, caracterizado por hacerse reaccionar nitrilos de la fórmula general



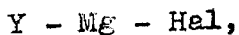
250 con halogenuros halógenobencilmagnésicos de la fórmula general



o haciendo actuar sobre nitrilos de la fórmula general



halogenuros alquilmagnésicos de la fórmula general

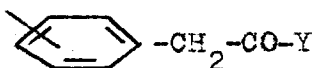


260 o aminarse por vía reductiva, de manera en si conocida, halógenobencilalquilcetonas de la fórmula general



245955

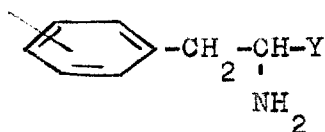
Hal



265

con piperidina o pirrolidina en presencia de hidrógeno nascente o producido catalíticamente, o de ácido fórmico y de sus derivados, o por hacerse actuar sobre aminas primarias de la fórmula general

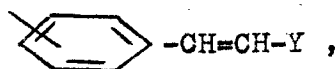
Hal



270

de manera en sí conocida 1,4-dihalógenobutano y respectivamente 1,5-dihalógenopentano, o por añadirse al compuesto olefínico doble de estiroles sustituidos de la fórmula general

Hal



275

pirrolidina o piperidina en presencia de un metal alcalino, teniendo los restos N  $\begin{matrix} \text{A} \\ \text{B} \end{matrix}$ , Hal e Y siempre los significados anteriormente indicados, y transformarse eventualmente los productos obtenidos, de manera en sí conocida, en sus compuestos cuaternarios de amonio.

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS".

Esta memoria consta de once hojas foliadas y mecanografias por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 15 de Diciembre de 1.958

*ban*