

AÑO 1959

Expediente núm.



247168

247168

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

PARKE, DAVIS & COMPANY, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en Detroit, Michigan, Esta-
dos Unidos de América. calle de XXXX num.

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLI-
COS SATURADOS FENIL SUSTITUIDOS".

Nº 12865

Agente Sr. ELZABURU

28 ACR 1959



247168

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

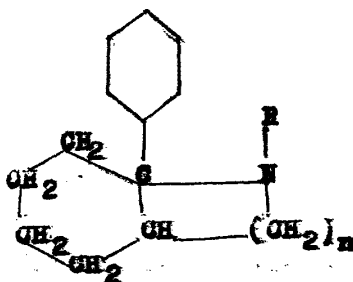
a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANYY, entidad norteamericana,
establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit,
Michigan, Estados Unidos de América, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS COMPUESTOS
HETEROCICLICOS SATURADOS FENIL SUSTITUIDOS. "

5 Este invento se refiere a determinados nuevos com-
puestos heterociclicos y a los métodos de obtención de los
mismos. Más en particular, el invento se refiere a compues-
tos heterociclicos saturados sustituidos por fenilo y a las
sales de los mismos por adición de ácido que en su forma de
base libre tienen la fórmula siguiente:



247168



5

10

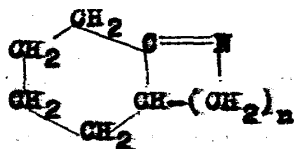
15

en la que R es hidrógeno o un radical alquilo inferior, pre-
ferentemente un grupo metilo o etilo, y n es 2 ó 3. Algunos
ejemplos de las sales de estos compuestos por adición de áci-
do son las sales de ácidos minerales como el clorhidrato,
bromhidrato, sulfato y fosfato; las sales de ácidos orgánicos
como el fenil-sulfonato, p-toluen-sulfonato, acetato, benzoa-
to, tartrato y citrato; y sales con otros ácidos fuertes como
el sulfamato.

20

De acuerdo con el invento, los compuestos anteriormen-
te indicados y sus sales por adición de ácido pueden obtener-
se de varias maneras. Las sustancias en las que R. representa
hidrógeno se preparan, preferentemente, introduciendo el radi-
cal fenilo en un compuesto no saturado de fórmula:

25



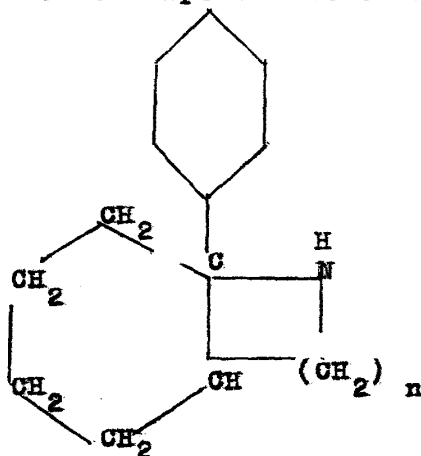
30

en la que n es 2 ó 3. Esto se consigue mas convenientemente
haciendo reaccionar el compuesto no saturado con un compuesto
fenil-metalalcalino, como el fenil-litio o un halogenuro de



fenil-magnesio en condiciones anhidras y descomponiendo el producto resultante con agua. La fase inicial de la reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte como el éter dietílico, éter dipropílico, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, xileno o similares. La temperatura no es crítica en particular, y puede variar aproximadamente de -10 a 75 °C., siendo la temperatura utilizada más frecuentemente desde la temperatura ambiente hasta uno 40 o 45 °C. Las proporciones de los productos reaccionantes no son asimismo críticas, aunque en la mayor parte de los casos se utilizan cantidades equivalente o un ligero exceso del fenil-metalalcalino o halogenuro de fenil-magnesio. La fase de descomposición de la reacción puede llevarse a cabo utilizando agua sola, ácido acuoso, cloruro amónico acuoso u otras soluciones que contengan agua que den lugar, por lo menos, a un equivalente de agua.

Las sustancias en las que R sea un grupo alquilo inferior se preparan en la forma más conveniente por alquilación del compuesto aminico correspondiente de fórmula:

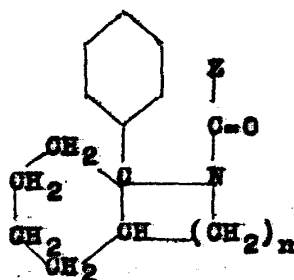


en la que n es 2 ó 3. Esta alquilación puede efectuarse de varias maneras. Por ejemplo, el compuesto aminico puede hacerse reaccionar con un éster alquílico como por ejemplo un haloge-

247168



muro de alquilo inferior o un sulfato de dialquilo inferior. Alternativamente, el compuesto aminico puede acilarse con un derivado de un ácido graso inferior, como por ejemplo, el ácido libre o el halogenuro de acilo, anhídrido o ester y el grupo carbonilo presente en el compuesto N-acilico resultante de fórmula:



en la que n es 2 ó 3 y Z es el grupo R menos un átomo de carbono, se reduce a grupo metileno. La reducción puede efectuarse catalítica o químicamente. El método preferido es el método químico utilizando hidruro de litio y aluminio en condiciones anhidras en un disolvente inerte como el éter, tetrahydrofurano, benceno, y similares. Los compuestos en los que R es un grupo metilo pueden prepararse asimismo haciendo reaccionar el compuesto amínico con formaldehído y ácido fórmico.

Lo mejor es obtener las sales por adición de ácido por reacción de la base libre de la amina correspondiente con el ácido deseado.

Los compuestos heterociclicos saturados sustituidos por fenilo del invento y sus sales por adición de ácido poseen útiles propiedades medicinales. Cuando se administran a un animal o persona viva producen un efecto depresivo sobre el sistema nervioso central asociado a un efecto hipotensor.

247168



Pueden utilizarse como anestésicos. Son también de utilidad en el tratamiento de la hiper-excitabilidad en animales y en el hombre. Pueden administrarse por vía oral o parenteral y en cualquiera de las formas ordinarias farmacéuticas de dosificación.

El invento se aclarará mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1.

27 g de $\Delta^{1,8a}$ -octahidroquinoleína en 50 ml de éter se añaden lentamente con agitación a 0,5 moles de fenil-litio en 400 ml de éter y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se descompone por adición cuidadosa de un exceso de agua y se separa la fase etérea. La fase etérea se lava con dos nuevas porciones de agua, se seca y se destila el éter. La destilación del residuo en vacío produce la 8a-fenil-decahidroquinoleína deseada p. e. 114-122 °C., a 0,11 mm ó 115-117°C., a 0,09 mm.

El clorhidrato de la 8a-fenil-decahidroquinoleína puede prepararse disolviendo la base libre en éter y tratando la solución con un exceso de cloruro de hidrógeno seco. Después de recristalización de metanol, el clorhidrato de la 8a-fenil-decahidroquinoleína funde a 285-6°C. El bromhidrato puede prepararse del mismo modo sustituyendo el cloruro de hidrógeno seco por bromuro de hidrógeno seco.

La $\Delta^{1,8a}$ -octahidroquinoleína utilizada como material de partida puede prepararse convenientemente por ciclización hidrolítica del 2-pirrolidino-3-(γ -aminopropil)- $\Delta^{1,2}$ -ciclohexeno como sigue:

Una mezcla formada por 76 g de 2-pirrolidino-3-(γ amino propil)- $\Delta^{1,2}$ -ciclohexeno, 30 ml de agua y 2 ml de solución de



247168

hidróxido sódico 2N se calentó en atmósfera de nitrógeno en un baño de vapor durante una hora. El sistema en dos fases se destiló a vacío y se recogió la fracción que hierve a 68/72-8 mm.

5

EJEMPLO 2.

0,15 ml (0,11 moles) de ácido fórmico y 4,35 g (0,055 moles) de formaldehído al 37% se añadieron a 10,15 g de 8 α -fenil-decahidroquinoleína y la mezcla se calentó en un baño de vapor hasta que cesó el desprendimiento del dióxido de carbono, unas dos horas. La mezcla se dejó estar a temperatura ambiente y a continuación se trató con un exceso de solución de hidróxido sódico 5N. La mezcla se extrajo con eter, el extracto etéreo se secó y el eter se destiló. La destilación del residuo en vacío dió lugar a la 1-metil-8 α -fenil-decahidroquinoleína deseada; por ejemplo, 115-117°C a 0,115 mm.

10

15

20

El clorhidrato se preparó disolviendo la base libre en éter y tratando la solución resultante con un exceso de cloruro de hidrógeno seco. La sal bruta así obtenida funde a unos 160 °C.

EJEMPLO 3.

25

30

5 ml de anhídrido acético se añadieron a 10,75 g de 8 α -fenil-decahidroquinoleína en 50 ml de benceno y la mezcla se dejó estar a temperatura ambiente durante varios días. La mezcla de reacción se lavó con agua, después con solución de bicarbonato sódico al 5%, de nuevo con agua y finalmente se secó. El benceno se eliminó por destilación y el residuo se

247168



destiló obteniendo la deseada 1-acetil-8a-fenil-decahidroqui-
noleina; por ejemplo 150-155 °C a 0,13 mm.

5 Se añadieron 6,1 g de 1-acetil-8a-fenil-decahidroqui-
noleina a 3 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter
la mezcla se agitó durante 5 horas y a continuación se dejó
estar durante la noche. La mezcla de reacción se descompuso
por adición de agua, solución de hidróxido sódico al 20% y a
continuación más agua. La capa etérea se separó, el éter se
evaporó y el residuo se destiló en vacío obteniendo la desea-
10 da 1-etil-8a-fenil-decahidroquinoleina; por ejemplo 120-3°C a
0,125 mm.

El clorhidrato de la 1-etil-8a-fenil-decahidroquinolei-
na puede prepararse disolviendo la base libre en éter y tratan-
do la solución con un exceso de cloruro de hidrógeno seco. La
15 sal antes de su recristalización funde a unos 170 °C.

EJEMPLO 4.

20 40 g de Δ 1,7a-hexahidroindol se añadieron lentamen-
te con agitación a 0,5 moles de fenil-litio en 500 ml de éter
y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante
3 horas. Se añadió cuidadosamente a la mezcla de reacción un
exceso de agua y la fase orgánica se separó y se lavó con
otras dos porciones de agua. La capa orgánica se secó, el éter
25 se destiló y el residuo se sometió a la destilación a vacío.
Se recogió el 7a-fenil-octahidroindol deseado; por ejemplo
101-105° C/0,11 mm.

30 el clorhidrato de 7a-fenil-octahidroindol se preparó
por tratamiento de una solución etérea de la base libre con
un exceso de cloruro de hidrógeno. Después de recristalización
de una mezcla de metanol-éter la sal funde a 264-5 °C cambiando

247168



de modificación cristalina a 120-160°C.

EJEMPLO 5.

5 3,32 ml de ácido fórmico y 3,42 g de formaldehído se
añaden a 0,04 moles de 7a-fenil-octahidroindol. Tiene lugar
una reacción enérgica acompañada de desprendimiento de dióxido
de carbono. Después que cesa la reacción, la mezcla se ca-
lienta en un baño de vapor durante un breve periodo de tiempo
10 y a continuación se deja estar. Se añaden 20 ml de solución
de hidróxido sódico 5N y la mezcla se extrae con éter. El ex-
tracto etéreo se seca, el éter se destila y el residuo se des-
tila en vacío obteniendo el deseado 1-metil-7a-fenil-octahi-
droindol; por ejemplo 115-20 °C a 0,12 mm.

15

EJEMPLO 6.

20 Se añaden 5 ml de anhídrido acético a 10,05 g de 7a-
fenil-octahidroindol en 50 ml de benceno. La mezcla se calien-
ta espontáneamente. La mezcla de reacción se deja estar y a
continuación se trata con 50 ml de agua. Se separa la capa ben-
cénica, se lava con solución de bicarbonato sódico y a conti-
nuación se seca. El benceno se separa por destilación y el re-
siduo se destila en vacío obteniendo el 1-acetil-7a-fenil-octa-
25 hidroindol deseado; por ejemplo 150-153°C a 0,09 mm.

25

30 7,6 g de 1-acetil-7a-fenil-octahidroindol en 50 ml de
éter se añaden lentamente con agitación a 4 g de hidruro de li-
tio y aluminio en 400 ml de éter y la mezcla resultante se ca-
lienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se des-
compone por adición cuidadosa de agua, después solución de hi-

30



óxido sódico al 20% y finalmente agua. La solución etérea se separa y el eter se evapora. La destilación del residuo a presión reducida produce el 1-etil-7a-fenil-octahidroindol deseado; por ejemplo 105-7 °C:

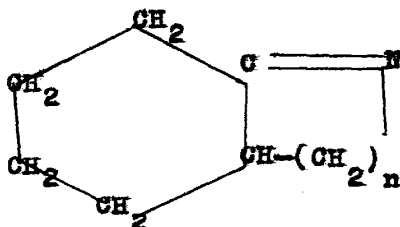
5 El clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfamato y p-toluensulfonato pueden prepararse por tratamiento de una solución etérea de la base libre por lo menos con un equivalente del ácido correspondiente.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 7 de Marzo de mil novecientos cincuenta y ocho bajo el número 719.755, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

15 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:

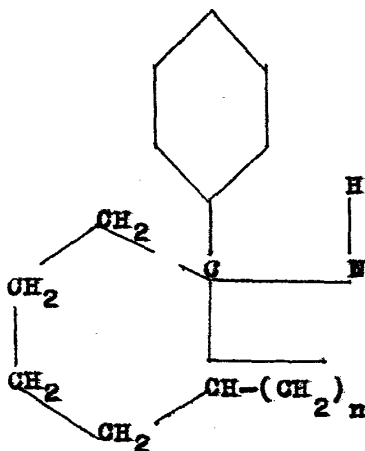
20 1º. - Procedimiento para producir nuevos compuestos heterociclicos saturados fenil-sustituídos y sales de los mismos por adición de ácido, caracterizado porque se introduce un grupo fenilo en un compuesto no saturado de fórmula:



30



produciendo un compuesto heterociclico saturado fenil-sustituido de fórmula,



y el último compuesto, si se desea, se hace reaccionar con un ácido produciendo una sal del mismo por adición de ácido; siendo n 2 ó 3.

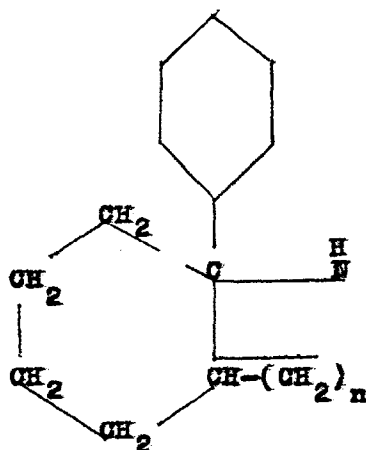
2º. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo fenilo se introduce haciendo reaccionar el compuesto no saturado con un compuesto fenílico de metal alcalino en condiciones anhidras y el producto resultante se descompone con agua.

3º. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en el que la reacción con el compuesto fenil-metal alcalino se lleva a cabo en un disolvente no hidroxílico a una temperatura entre -10 y 75 ºC.

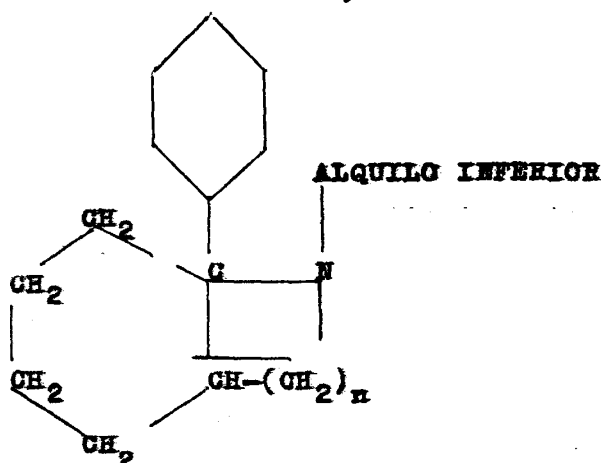
4º. - Procedimiento para la producción de nuevos compuestos heterociclicos saturados sustituidos por fenilo y sales de los mismos por adición de ácido, caracterizado porque el grupo amino de un compuesto de fórmula,



247168



se alquila produciendo así un compuesto heterocíclico saturado fenil sustituido de fórmula,



20 y, si se desea, el último compuesto se hace reaccionar con un ácido produciendo una sal del mismo por adición de ácido; siendo n 2 ó 3.

25 5a. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la alquilación se lleva a cabo haciendo reaccionar un derivado de ácido graso inferior con el compuesto de partida produciendo el correspondiente derivado N-acílico y el grupo carbonilo del derivado N'acílico se reduce a grupo metileno.

30 6a. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el derivado de ácido graso inferior es un derivado del ácido acético y la reducción se efectúa utilizando hidruro de litio y aluminio.

247168 - 1



72. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la alquilación se realiza haciendo reaccionar el compuesto de partida con un esteréuquívico como por ejemplo un halogenuro de alquilo inferior o sulfato de dialquilo.

5

82. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de partida se metila por la acción de una mezcla de ácido fórmico y formaldehído.

92. - Un procedimiento para producir nuevos compuestos heterocíclicos saturados fenil sustituidos.

10

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

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

15

Madrid,

P 28 ABR. 1959

SECRETARÍA DE ESTADO
F. P. P.

LS.