

PATENTE DE INVENCION

Case 1099.

253706

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de compuestos orgánicos".

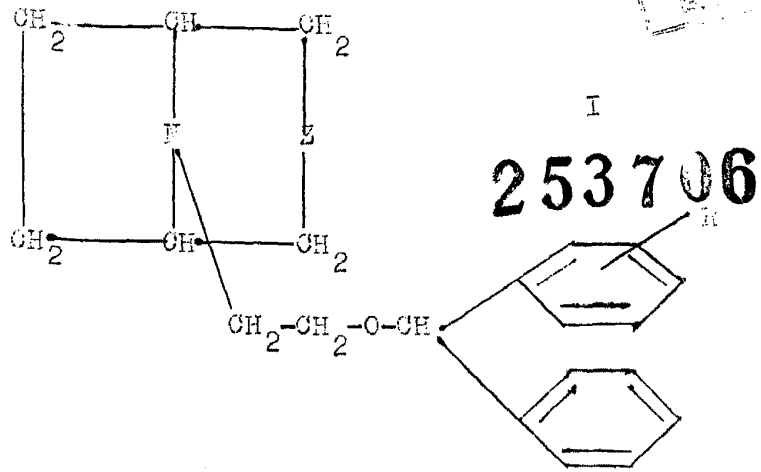
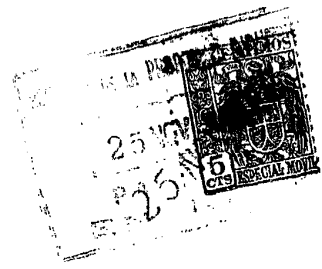
=====

*Solicitante:* SARTOE, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

Este invento se refiere a derivados de tropano, compuestos nuevos, y a un procedimiento para su obtención.

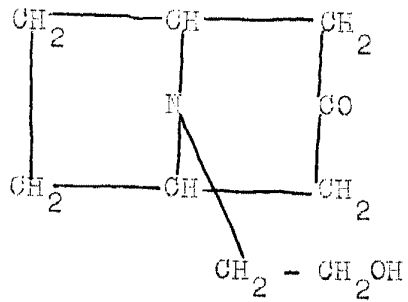
Este invento proporciona derivados de tropano de la fórmula general I.



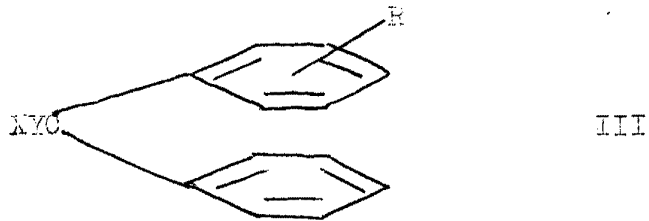
5. en la que R se elige de la clase constituida por átomos de hidrógeno, átomos halógenos grupos alquílicos y alcoxílicos, cada uno de los cuales contenga de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo trihalógeno-metilo, y Z se escoge de la clase constituida por grupos ketónico, oxima, alcohol secundario, alcohol secundario esterificado y alcohol secundario eterificado.

10. Los compuestos de la fórmula I anterior pueden obtenerse, de acuerdo con este invento, por procedimientos de condensación utilizando dos o más compuestos para dar el derivado preciso de tropano o de tropina, y estos procedimientos se describirán a continuación.

15. De acuerdo con un método de aplicar el procedimiento a que este invento se refiere, algunos de los compuestos de la fórmula I anterior pueden obtenerse (1) condensando una N-(2'-hidroxietyl)-nortropán-3-ona, de la fórmula II



5. con un derivado de difenilmetano de la fórmula general III



en la que  $\text{R}$  tiene el significado anterior,

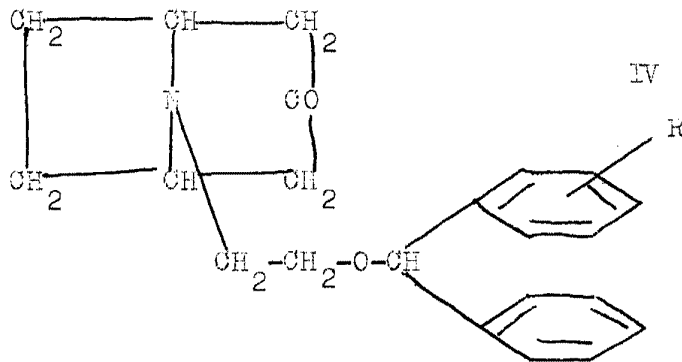
$\text{X}$  es hidrógeno, e

10.  $\text{Y}$  es un átomo halógeno, o

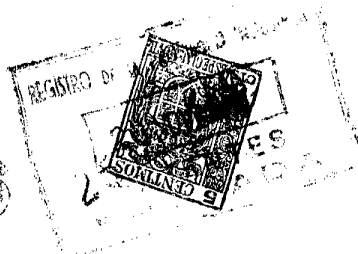
$\text{XY}$  es  $\text{N}_2$ ,

para producir un derivado de la fórmula general IV,

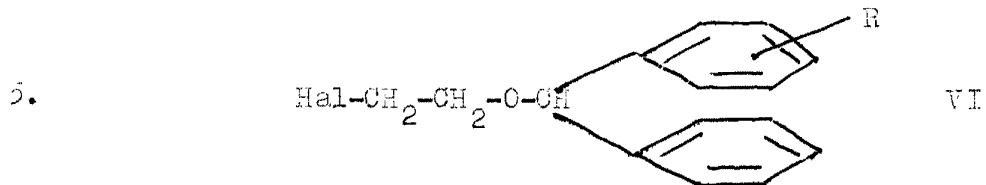
15.



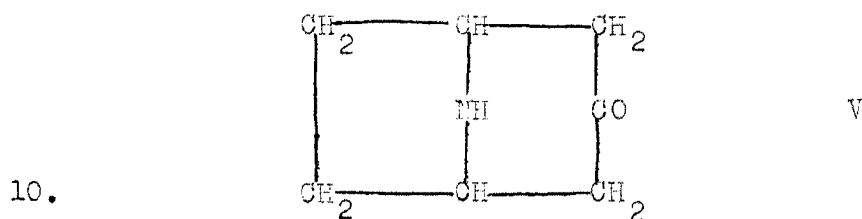
233706



en la que R tiene el significado anterior, o  
(2) condensando un éter 2'-halógenoetil-benzhidrónico,  
de la fórmula general VI

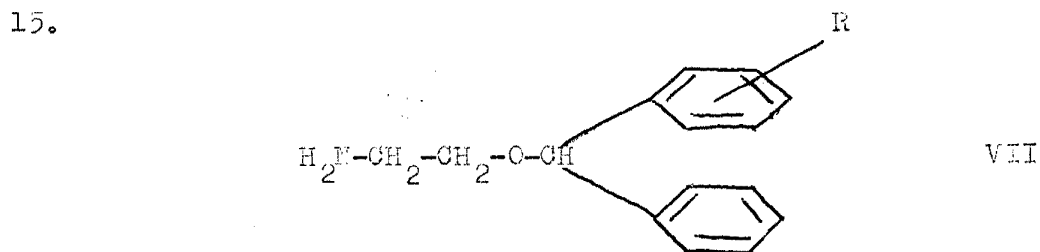


en la que Hal es cloro o bromo,  
con nortropan-3-ona, de la fórmula V



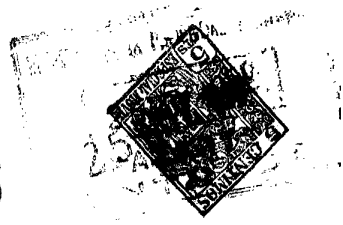
para dar un derivado de tropan-3-ona de la fórmula VI  
anterior, o

(3) condensando ácido acetona dicarboxílico, succindialdehído y una amina primaria de la fórmula general VII



en la que R tiene el significado anterior.

253706

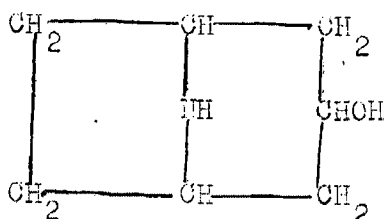


Debe observarse que, de acuerdo con este invento, también, cualquier grupo ketónico de los productos finales de fórmula IV puede convertirse en una oxima o reducirse para dar un grupo alcohol secundario que puede además eterificarse o esterificarse.

5.

De acuerdo con un segundo método de aplicación del procedimiento de este invento, es posible condensar un 3-hidroxi-nortropano de la fórmula VIII

10.



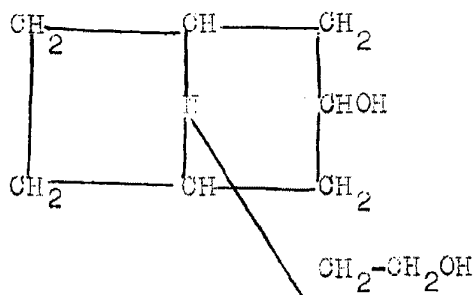
VIII

con un éter 2-halógenoetil-benzhidrónico de la fórmula VI anterior, para dar directamente el producto final de la fórmula I citada, debiendo entenderse que en este caso, el símbolo Z es un grupo alcohol secundario que a continuación puede acilarse o eterificarse.

15.

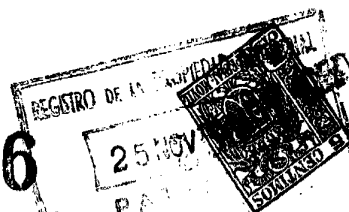
De acuerdo con un tercer método de aplicación del procedimiento de este invento, el producto final de la fórmula I puede obtenerse haciendo reaccionar un N-(2'-hidroxi-etil)-3-hidroxi-nortropano de la fórmula IX

20.



IX

253706



con un derivado de difenil-metano de la fórmula III en cuyo caso los dos grupos hidroxilo se eterifican simultáneamente.

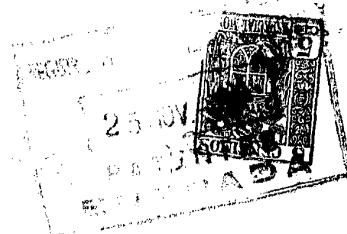
5. Un método específico para la aplicación de este invento puede ser el siguiente:

10. Se condensa N-(2'-hidroxietil)-nortropan-3-ona durante varias horas a una temperatura elevada y en una atmósfera de nitrógeno, con difenil-bromometano, llevándose a cabo la condensación en presencia de un agente capaz de absorber los haluros de hidrógeno, por ejemplo el carbonato sódico anhidro. Los productos de condensación de la fórmula IV anterior, pueden aislarse a continuación de la mezcla de reacción utilizando métodos conocidos (por métodos "conocidos" se indican métodos en uso corriente o descritos en la literatura sobre el asunto), y, si se desea, pueden purificarse por recristalización después de convertirse en una sal y/o en la oxima.

20. De acuerdo con otro método de aplicar el procedimiento de este invento, se mezclan un ácido acetona-dicarboxílico, una amina primaria de la fórmula general VII anterior y succinaldehído (obtenido por hidrólisis de 2,5-dietoxi-tetrahidrofurano con ácido clorhídrico 0,1 N) en presencia de acetato sódico en solución acuosa, y la mezcla resultante, después de ajustarse el valor del pH aproximadamente a 4 y de añadirse etanol, se deja reposar durante 2 a 3 días a la temperatura ambiente, por cuyo medio continúa la reacción con desprendimiento de dióxido de carbono. Después de eliminar el etanol en vacío, la solución acuosa se hace alcalina y se extrae o apura con cloroformo. Después de la evaporación del

25.

30.



cloroformo, el producto requerido de la reacción, de la fórmula general IV anterior, se aísla de la mezcla de reacción; dicho producto se purifica y, cuando se precisa una sal, se convierte en ella.

5. La reducción de los compuestos que tienen la fórmula IV puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica a la presión atmosférica o superatmosférica, y a una temperatura atmosférica o elevada, con sodio, en un alcohol (por ejemplo etanol) o por tratamiento con hidruro de litio-aluminio. La hidrogenación catalítica proporciona 3 $\alpha$ -hidroxi-tropanos; la reducción con sodio y un alcohol dá origen a 3 $\gamma$ -hidroxi-tropanos (derivados de pseudotropina).
- 10.

- El producto resultante de la reducción puede reaccionar con un agente de acilación, por ejemplo anhídrido acético, o puede esterificarse con un haluro alquílico o aralquílico, por ejemplo difenil-bromoetano.
- 15.

- Otro método para obtener algunos de los compuestos de la fórmula I anterior, de acuerdo con este invento, consiste en calentar 3-hidroxi-nortropano, en presencia de un agente capaz de absorber haluros de hidrógeno, con un éter 2'-halógeno-etil-benzhidrílico de la fórmula VI anterior y, si se desea, esterificar o esterificar el producto resultante como antes se indicó.
- 20.

- Otra variante del método para la obtención de algunos de los derivados I de tropano de acuerdo con este invento, consiste en esterificar simultáneamente los dos grupos hidroxilo del N-(2'-hidroxi-etil)-3-hidroxi-nortropano con un derivado de difenil metano, por ejemplo cloruro de p-cloro-benzhidrilo en presencia de un agente
- 25.
- 30.



capaz de absorber haluro de hidrógeno a una temperatura elevada.

Los derivados de tropano de este invento, con compuestos básicos que forman sales con los ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales están comprendidas en el alcance de este invento; forman sólidos cristalino y estables a la temperatura ambiente. Como ejemplos de dichos ácidos pueden citarse los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidro-benzoico y metenosulfónico.

Los compuestos indicados tienen propiedades farmacodinámicas terapéuticamente valiosas, están dotados de una baja toxicidad y de un efecto inhibidor de la acetilcolina (efecto análogo a la atropina) así como de un efecto notable inhibidor de la histamina. Es también importante su prolongado efecto anti-histamínico, que es mejor que el de un gran número de antihistamínicos comercialmente valiosos. Los compuestos mencionados pueden usarse por tanto en terapia, como antihistamínicos. Además todos ellos pueden utilizarse como productos intermedios para la preparación de sustancias medicinales antihistamínicas o inhibidoras de la acetilcolina.

Los ejemplos siguientes que aclaran el procedimiento de este invento, pero que no se destinan a limitarlo en modo alguno, indican todas las temperaturas en grados centígrados; cuando solamente se mencionan sales, las bases libres se ponen en libertad alcalinizando una solución de las sales.

EMPLEO 1. N-(2'-benzohidroxil-etil)-nortropan-3-ona.

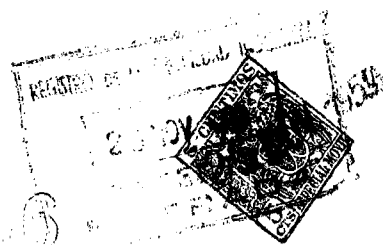
Una mezcla de 8,5 g. de N-(2'-hidroxietil)-



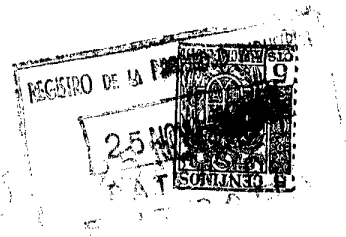
- nortropan-3-ona y 5,5 g. de carbonato sódico anhídrido se mezcla con agitación, a una temperatura de 60° con una solución de 12,4 g. de difenil-bromometano en 5, cc. de benceno; la solución en benceno se añade a gotas. Luego
5. el material se calienta, mientras se agita sin interrupción, a una temperatura de 120° durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno; la mezcla de reacción se mezcla con 50 c.c. de benceno después de enfriar, y se separan por filtración las sales inorgánicas que han precipitado.
10. La capa de benceno se sacude tres veces, cada una de ellas con 15 c.c. de solución de ácido clorhídrico 2-N, por cuyo medio el cloruro que no es fácilmente soluble en agua, se precipita en forma de un aceite. Este y la fase acuosa se separan del benceno. La fase acuosa junto con
15. el cloruro oleaginoso, se alcaliniza con solución saturada de carbonato potásico. La base oleaginoso resultante, que se precipita se recoge en benceno, y la solución bencénica se seca en sulfato magnésico y se evapora. El aceite restante se disuelve en 25 c.c. de metanol y
20. se añade solución acuosa de bromuro de hidrógeno hasta <sup>acusa</sup> que la solución/solamente una débil reacción ácida con indicador Congo. El líquido se evapora luego a sequedad y el residuo espumoso resultante se disuelve en isopropanol. Por reposo se deposita, cristalizado
25. bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona. Este material se funde, después de cristalizarlo dos veces en isopropanol, a una temperatura de 155 a 156° (descomposición).

EjemPlo 2. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona.

30. Durante 5 horas se calientan en una atmósfera



- de nitrógeno, con agitación, 1,3 g. de nortropan-3-ona, 2,91 g. de 2'-bromoetil-benzhidril éter y 640 mg. de carbonato sódico anhidro; se añaden otros 640 mg. de carbonato sódico, y se realiza el caldeo durante otras
5. 15 horas. Después del enfriamiento, se realiza la filtración de las sales inorgánicas, el etanol se evapora en vacío, y el residuo se recoge en benceno. El resto del procedimiento se lleva a cabo como en el ejemplo 1. El producto final, bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-
10. nortropan-3-ona funde, después de cristalizarlo dos veces en isopropanol, a 155-156°, (descomposición). El punto de fusión mezclado con el bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona obtenido como se indica en el ejemplo 1, no acusa depresión.
15.  EjemPlo 3. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona, oxima
- Se añaden 5 g. de bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona, 1,55 g. de cloruro de hidroxilamina y 25 c.c. de metanol, a una solución de 7,5 g. de hidróxido potásico en 12,5 c.c. de agua, y el material resultante
20. se sacude mientras se le calienta suavemente, hasta que la N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona, que es una sustancia viscosa, ha entrado en solución. El material se deja luego reposar durante 20 horas a la temperatura ambiente, y se introduce dióxido de carbono en el material
25. hasta que la solución tiene un pH de 8 a 9. El precipitado viscoso que resulta se recoge en benceno. La solución bencénica, después de secarse en sulfato sódico, se evapora, el residuo se disuelve en metanol, la solución se neutraliza con una solución acuosa de bromuro de
30. hidrógeno y, de este modo, se deposita bromuro cristalino



de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropán-3-ona, oxima. El material últimamente citado se cristaliza dos veces en metanol y tiene un punto de fusión de 213 a 214° (descomposición).

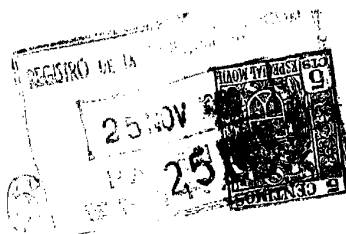
5.  EJEMPLO 4. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropina

Una solución de 10,6 g. de bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropán-3-ona (obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 o 2) en 100 c.c. de metanol, se agita a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, con 0,5 g. de óxido de platino e hidrógeno. Después de recogerse 1,3 moles de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y la solución se evapora en vacío. El residuo se recoge en acetona con lo cual se separa por cristalización bromuro bruto de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropina. El último material citado, después de cristalizar tres veces en una mezcla de metanol y acetona, funde a 172-173° (descomposición).

EJEMPLO 5. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropina

Durante 5 horas y mientras se agita se calientan 1,33 g. de nortropina, 2,91 g. de éter 2'-bromoetil-benzhidrílico, y 640 mg. de carbonato sódico seco en 20 c.c. de etanol; se añaden otros 640 mg. de carbonato sódico, y se continúa calentando durante 15 horas. Se separa por filtración el precipitado resultante, el filtrado se evapora en vacío, y el residuo oleaginoso resultante se trabaja con 20 c.c. de solución acuosa 2% de bromuro de hidrógeno. Se precipita bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropina en forma cristalina, y se separa por filtración, se hierve con acetona y se cristaliza en un poco de metanol-acetona. Punto de fusión 173-174°

253706



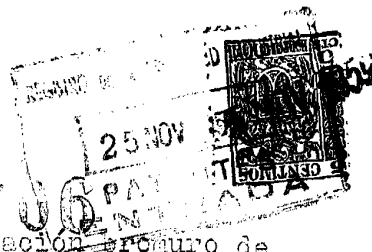
(descomposición). Al mezclarse con el producto final obtenido de acuerdo con el ejemplo 4, no existe disminución en el punto de fusión.

EJEMPLO 6. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-3 $\alpha$ -acetoxi-nortropano

5. Se calientan durante 4 horas a 100°, 3 g. de bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropina (obtenido de acuerdo con el ejemplo 4 o 5), en 15 c.c. de anhídrido de ácido acético, por cuyo medio el compuesto se disuelve lentamente. Al enfriarse, se separa por cristalización
10. bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-3 $\alpha$ -acetoxi-nortropano. Punto de fusión después de cristalizar en acetona, 185 a 186° (descomposición).

EJEMPLO 7. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-3 $\alpha$ -benzhidriloxi-nortropano.

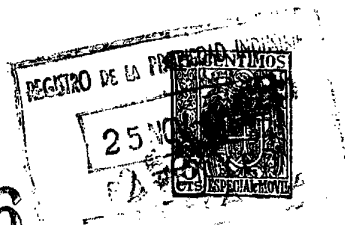
15. Una mezcla de 4 g. de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropano (producido de acuerdo con el ejemplo 4 o 5) y 1,3 g. de carbonato sódico anhidro, se mezcla con una solución de 3 g. de difenil-bromo-metano en 3 c.c. de benceno, a 60° y con agitación; la mezcla se realiza
20. añadiendo gota a gota la solución bencénica, y la mezcla resultante se calienta a continuación a 120°, evaporándose así el benceno. La mezcla de reacción fría, se agita con 15 c.c. de benceno; las sales inorgánicas precipitadas, se separan por filtración; el filtrado se evapora y
25. el residuo se somete a cromatografía en una columna de 250 g. de óxido de aluminio. La parte que se separa con el benceno se disuelve en metanol y se neutraliza con solución acuosa de ácido bromhídrico. Después de evaporar la solución en vacío, a una solución del residuo en un
30. poco de cloroformo, se le añade lentamente un poco de éter.



De este modo se separa por cristalización en frío de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-3  $\alpha$  -benzhidriloxi-nortropano, con cloroformo como líquido de cristalización. El compuesto funde aproximadamente a 80° con pérdida del cloroformo; después de desecación prolongada en vacío elevado a 80°, la sustancia funde de 150 a 153° (descomposición).

EMPLO 8. N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropán-3-ona

- Una mezcla de 24 g. de 4-cloro-difenil-clorometano en 5 c.c. de benceno, se añade a una mezcla de 17 g. de N-(2'-hidroxietil)-nortropán-3-ona y 11 g. de carbonato sódico anhidro a 60° mientras se agita, realizándose la adición gota a gota. Luego la mezcla de reacción se calienta en una atmósfera de nitrógeno a 120° durante otras 8 horas. Después de enfriar, se añaden 100 c.c. de benceno, y se separan por filtración las sales inorgánicas que se hayan precipitado. El filtrado se sacude tres veces cada una de ellas con 20 c.c. de solución 2N de ácido clorhídrico. El cloruro que precipita en forma de material oleaginoso junto con la fase acuosa, se separa. La parte acuosa junto con el cloruro oleaginoso, se alcaliniza con una solución saturada de carbonato potásico, y la base oleaginoso resultante que se precipita, se recoge en benceno. Después de secarla con sulfato magnésico, la solución se evapora en vacío y el aceite marrón y viscoso restante se disuelve en 50 c.c. de metanol, se añaden 46 c.c. de solución acuosa 2N de ácido bromhídrico, y la solución resultante se evapora a sequedad en vacío. El residuo resultante se disuelve en 100 c.c. de isopropanol. Al trabajarlo, se obtiene



253706

bromuro cristalino de N-(2'-p-clorobenzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona. El último material citado cristaliza, por tratamiento con carbón animal, en isopropanol, en forma de pequeños agregados cristalinos incoloros, de un punto de fusión de 156 a 158° (descomposición).

5.

EjemPlo 9. N-(2'-p-clorobenzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona oxima

La oxima se obtiene de modo análogo al del ejemplo 3. El bromuro funde de 212 a 213° (descomposición).

10.

EjemPlo 10. N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropina

Se calientan a 120° durante 8 horas, con agitación, 11,85 g. de p-cloro-difenil-cloro-metano, 8,98 g. de bromhidrina de etileno y 5,12 g. de carbonato sódico anhidro. Después de la adición de 50 c.c. de benceno, se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas, se evapora en vacío la solución bencénica, y se destila el residuo. El éter 2'-bromoetil-p-cloro-benzhidrílico necesario, destila a 0,05 mm. de mercurio y a una temperatura de 152 a 153°. Se calientan durante 4 horas, mientras se agita intensamente, 5,08 g. de éter 2'-bromoetil-p-clorobenzhidrílico, 2,07 g. de nortropina y 1 g. de carbonato sódico anhidro, en 30 c.c. de etanol. Luego se añade 1 g. más de carbonato sódico, y después de otras 4 horas, otros 2 g. de carbonato sódico, después de lo cual se sigue calentando durante otras 15 horas. Después del enfriamiento, se separan por filtración las sales inorgánicas resultantes, y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en benceno, se separa por filtración un poco de material inorgánico, y la

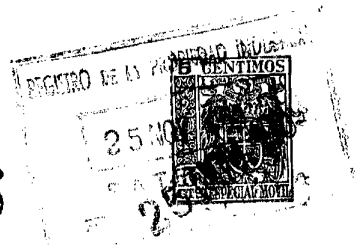
15.

20.

25.

30.

253706



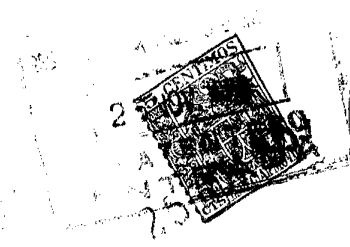
- solución se evapora nuevamente. La solución del residuo en 20 c.c. de metanol, se neutraliza con solución acuosa 2% de ácido bromhídrico (aproximadamente se precisan 8 c.c.). La solución se evapora luego a sequedad, el residuo se disuelve en isopropanol, y se añade lentamente una cantidad igual de éter, con lo cual se separa por cristalización bromuro de N-(2'-p-clorobenzhidriloxi-etil)-nortropina. El material últimamente mencionado se recristaliza en etanol y luego funde a 172-174º (descomposición).

EJEMPLO 11. N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropina

- A una presión de 45 atmósferas se sacude con níquel Raney e hidrógeno, a 40º durante 5 horas, una solución en 50 c.c. de metanol, de 2,8 g. de bromuro de N-(2'-p-clorobenzhidriloxi-etil)-nortropán-3-ona (obtenido de acuerdo con el ejemplo 8). El catalizador se separa por filtración, la solución se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en isopropanol. Después de recristalizar cuatro veces en etanol, el compuesto funde a 172-174º (descomposición). No hay descenso del punto de fusión con bromuro de N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropina, obtenido de acuerdo con el ejemplo 10.

EJEMPLO 12. N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-3- $\alpha$ -acetoxi-nortropina

- Se calientan 3 g. de bromuro de N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropina (obtenido de acuerdo con el ejemplo 10 u 11), con 15 c.c. de anhídrido de ácido acético, durante 2,5 horas, a 100º. Después de enfriar, se añaden lentamente 20 c.c. de éter, con lo cual cristaliza el bromuro de N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-3- $\alpha$  -



acetoni-nortropano. El material se recrystaliza en acetona y tiene un punto de fusión de 155 a 156° (descomposición).

EXPERIO 13. N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-3 $\alpha$ -p-cloro-benzhidriloxi-nortropano

Se prepara una solución de 10 g. de N-(2'-hidroxietil)-nortropán-3-one, con 200 mg. de óxido de platino e hidrógeno a una presión de 5 atmósferas. Después de cesar la absorción de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y la solución se evapora en vacío, por cuyo medio cristaliza la N-(2'-hidroxietil)-nortropina. El material últimamente citado se recrystaliza en acetato de etilo y tiene un punto de fusión de 104 a 106°. El bromuro de N-(2'-hidroxietil)-nortropina funde, después de la recrystalización en etanol, a 146-147° (descomposición).

Se calientan a 120° durante 7 horas, con agitación, 5,75 g. de N-(2'-hidroxietil)-nortropina, 15,95 g. de cloruro de p-clorobenzhidrilo y 7,15 g. de carbonato sódico anhídrido. La mezcla de reacción resultante se recoge en 50 c.c. de benceno, las sales inorgánicas resultantes se separan por filtración, y el filtrado se somete a cromatografía en una columna de 400 g. de óxido de aluminio. Las primeras fracciones que se decantan con 1.300 c.c. de benceno, se disuelven en una mezcla de etanol y acetona (1:1), se neutraliza con solución acuosa de ácido bromhídrico y se evapora. El residuo espumoso se disuelven en un poco de acetona y se añade lentamente una gran cantidad de éter por cuyo medio se separa por cristalización bromuro de N-(2'-p-cloro-



253706

benzhidriloxi-etil)-3-(p-clorobenzhidriloxi-nortropano.  
El material últimamente citado, después de recristalización en isopropanol funde a 135-136° (descomposición).

RECIPIENTE 14. N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropina

5. Se calientan a 120° con agitación, durante 6 horas, 26,2 g. de p-metil-difenil-bromometano, 15,5 g. de etileno-bromhidrina y 10,5 g. de carbonato sódico anhidro. Después del enfriamiento y de la adición de 100 c.c. de benceno, las sales inorgánicas se separan por filtración, la solución bencénica se evapora en vacío y el residuo se destila. A una presión de 0,02 mm. de mercurio y a 148° destila éter 2'-bromoetil-p-metil-benzhidrílico.
10. Se calientan 2,6 g. de nortropina, 6,1 g. de éter 2'-bromoetil-p-metilbenzhidrílico, y 1,3 g. de carbonato sódico anhidro, en 50 c.c. de etanol absoluto, durante 4 horas hasta la ebullición con reflujo, sometidos a agitación. Después de la adición de 1,3 g. de carbonato sódico, se continúa calentando durante otras 4 horas, se añaden otros 2,5 g. de carbonato sódico y se realiza a continuación durante otras 15 horas la calefacción hasta ebullición con reflujo. El precipitado constituido por sales inorgánicas, se separa por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se disuelve en benceno. Después de separar por filtración pequeñas cantidades de sales inorgánicas, la solución se evapora en vacío. El residuo duro se disuelve subsiguientemente con acetona y la solución se gradúa a un pH de 6 por medio de una solución de cloruro de hidrógeno en éter. La solución se evapora a continuación a sequedad,
- 20.
- 25.
- 30.



en vacío, y el residuo se cristaliza en isopropanol o una mezcla de etanol y éter. El cloruro de N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropina funde a 168-170°.

EJEMPLO 15. N-(2'-p-bromo-benzhidriloxi-etil)-nortropina.

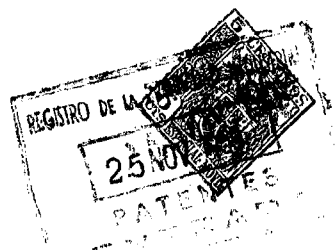
5. Se hacen reaccionar como se describe en el ejemplo 14, 28,1 g. de p-bromo-difenil-clorometano, 15,6 g. de etileno-bromhidrina y 10,6 g. de carbonato sódico anhidro. El éter 2'-bromoetil-p-bromobenzhidrónico resultante hierve a una presión de 0,02 mm. de mercurio
10. a 155-156°. El procedimiento, a continuación, se realiza como en el ejemplo 14 condensando 2,6 g. de nortropina y 7,4 g. de éter 2'-bromoetil-p-bromobenzhidrónico, en 40 c.c. de etanol absoluto y en presencia de carbonato sódico anhidro; la N-(2'-p-bromo-benzhidriloxi-etil)-
15. nortropina, resultante, se convierte en el cloruro por medio de una solución de cloruro de hidrógeno en éter. Después de recristalización en una mezcla de etanol y éter, el punto de fusión es de 163 a 170°. El compuesto cristaliza con extremada lentitud.

20. EJEMPLO 16. N-(2'-o-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropina

- Se hacen reaccionar, de un modo análogo al del ejemplo 14, 23,7 g. de o-cloro-difenil-clorometano, 15,6 g. de etileno-bromhidrina, y 10,6 g. de carbonato sódico anhidro. El éter 2'-bromoetil-o-cloro-benzhidrónico,
25. tiene un punto de fusión de 148° a una presión de 0,1 mm. de mercurio.

- Condensando 2,6 g. de nortropina y 6,5 g. de éter 2'-bromoetil-o-cloro-benzhidrónico en 40 c.c. de etanol absoluto, en presencia de carbonato sódico anhidro,
30. como se describe en el ejemplo 14, se obtiene N-(2'-o-

253706



cloro-benzhidríloxi-etil)-nortropina que se convierte en su cloruro por medio de cloruro de hidrógeno en éter, y el material resultante se cristaliza en una mezcla de isopropanol y éter con una mol de agua de cristalización.

5. La sustancia se aglutina a 135°, funde a 144-149°, aproximadamente, luego se solidifica en gran proporción y después funde nuevamente de 170 a 172° aproximadamente.

EJEMPLO 17. N-(2'-p-metoxi-benzhidríloxi-etil)-nortropina

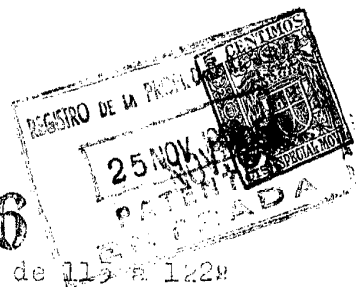
- Durante 4 horas se calientan a 120°, con
10. agitación, 23,3 g. de p-metoxi-difenil-clorometano, 15,6 g. de etileno-bromhidrina y 10,6 g. de carbonato sódico anhidro. Después de añadir 100 c.c. de benceno, se separan por filtración las sales inorgánicas, la solución bencénica se evapora en vacío, y el residuo, éter 2'-bromoetil-p-metoxi-benzhidrílico, se cristaliza en hexano; punto de fusión 65 a 66°.
- 15.

- De 2,6 g. de nortropina y 6,5 g. de éter 2'-bromoetil-p-metoxi-benzhidrílico, en presencia de carbonato sódico anhidro, se obtiene, de modo análogo al del ejemplo
20. 14, N-(2'-p-metoxi-benzhidríloxi-etil)-nortropina que tiene un punto de fusión de 151 a 153° (descomposición) después de conversión en bromuro, con ácido bromhídrico acuoso, y cristalización en isopropanol.

EJEMPLO 18. N-(2'-p-trifluorometil-benzhidríloxi-etil)-nortropina

25. Durante 5 horas se secude con hidrógeno y níquel Raney, a 35° y a una presión de 30 atmósferas, una solución de 20 g. de p-trifluorometil-benzofenona en 700 c.c. de metanol. A continuación se separa el catalizador por
30. filtración, se evapora la solución y se destila el residuo.

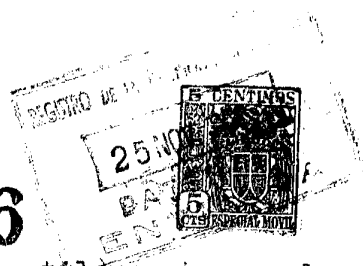
253706



A una presión de 0,1 mm. de mercurio y de 115° a 122° destila p-trifluorometil-benzhidrol que cristaliza en el receptáculo. El punto de fusión es de 54 a 55°, después de cristalización en éter de petróleo.

5. Una solución de 15 granos de p-trifluorometil-benzhidrol en 25 c.c. de tolueno absoluto, se mezcla con 7,5 g. de cloruro de tionilo, por adición gota a gota a 25° aproximadamente. A continuación el material se eleva a ebullición con reflujo durante 6 horas; el disolvente se separa por destilación y el residuo se destila en un vacío elevado. A una presión de 0,02 mm. de mercurio y a 89° destila cloruro de p-trifluorometil-benzhidrido en forma de aceite incoloro.
10. El éter 2'-bromoetil-p-trifluorometil-benzhidrílico, con un punto de ebullición de 120-124° a 0,02 mm. de mercurio, se obtiene de 27,1 g. de p-trifluoro-difenil-clorometano, 15,6 g. de etileno-bromhidrina, y 10,6 g. de carbonato sódico anhidro, de un modo análogo al del ejemplo 14. Condensando 2,6 g. de nortropina y 7,2 g.
15. de éter 2'-bromoetil-p-trifluorometil-benzhidrílico, en 50 c.c. de etanol absoluto, en presencia de carbonato sódico anhidro, se continúa el procedimiento descrito en el ejemplo 14, la N-(2'-p-trifluorometil-benzhidriloxi-etil)-nortropina resultante, se convierte en su cloruro por medio de cloruro de hidrógeno en solución en éter.
20. El material tiene un punto de fusión de 136 a 139° y se presenta en forma de agujas muy finas después de cristalización en una mezcla de acetona y éter. El bromuro correspondiente, después de cristalización en agua, funde de 171 a 173°.
25. El material tiene un punto de fusión de 136 a 139° y se presenta en forma de agujas muy finas después de cristalización en una mezcla de acetona y éter. El bromuro correspondiente, después de cristalización en agua, funde de 171 a 173°.
30. El material tiene un punto de fusión de 136 a 139° y se presenta en forma de agujas muy finas después de cristalización en una mezcla de acetona y éter. El bromuro correspondiente, después de cristalización en agua, funde de 171 a 173°.

253706

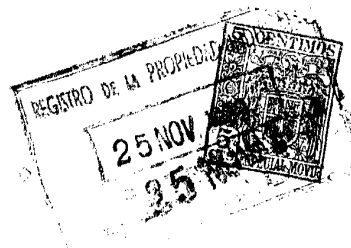


EjemPlo 19. N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona

- Una mezcla de 3,5 g. de N-(2'-hidroxietil)-nortropan-3-ona y 5,5 g. de carbonato sódico anhidro, se mezcla gota a gota, mientras se agita a 60°, con 13,1 g. de p-metil-difenil-bromometano. Mientras se agita constantemente en una atmósfera de nitrógeno, se calienta durante 1 hora a 90°, y luego durante 6 horas, a 120°. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se mezcla con 50 c.c. de benceno, y las sales inorgánicas se separan por filtración. El filtrado se sacude tres veces, cada una de ellas con 10 c.c. de solución N de ácido clorhídrico, por cuyo medio se precipita, en forma de aceite, el cloruro muy poco soluble en agua. Este material se separa del benceno junto con la fase acuosa. Este y el cloruro oleaginoso juntos, se alcalinizan con una solución saturada de carbonato potásico. La fase oleaginoso precipitada, se recoge en benceno, la solución bencénica se seca en sulfato magnésico, y se evapora. El residuo oleaginoso, se disuelve en acetona y se añade solución de cloruro de hidrógeno en éter, hasta que la mezcla es neutra. Después de la adición de éter, cristaliza el cloruro de N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona. Este material se recristaliza dos veces en acetona/éter y luego tiene un punto de fusión de 162 a 163° (descomposición).

EjemPlo 20. N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropina

- Una solución de 4 g. de cloruro de N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropan-3-ona (preparada como el ejemplo 19) en 100 c.c. de metanol, se sacude con níquel Raney e hidrógeno, durante 4 horas a una temperatura



de 40° y una presión de 45 atmósferas. Después de terminar la absorción de hidrógeno, el material se filtra hasta eliminar el catalizador, y la solución se evapora en vacío. El residuo se cristaliza dos veces en una mezcla de etanol y éter. El cloruro de N-(2'-p-metil-benzhidriloxi-etil)-nortropina funde de 168 a 170°.

5.

Ejem PLO 21. N-(2'-p-clorobenzhidriloxi-etil)-norpseudo-  
 tropina

- Una suspensión de 250 mg. de hidruro de litio-aluminio y 10 c.c. de éter, se añade a gotas, a 0°-5°, mientras se agita, a una solución de 4 g. de N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-nortropen-3-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 8) en 20 c.c. de benceno y 20 c.c. de éter. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente se añaden a la temperatura ambiente 2 c.c. de una solución saturada de sulfato sódico, gota a gota, y lentamente, mientras se enfría completamente. El precipitado resultante se separa por filtración y se hierve tres veces en benceno. Los filtrados unidos se evaporan a continuación. El residuo oleaginoso se disuelve en metanol, la solución se transforma en ácida con cloruro de hidrógeno etéreo, y se evapora de nuevo. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetona y éter. Después de recristalizar varias veces en etanol, el cloruro de N-(2'-p-cloro-benzhidriloxi-etil)-norpsudotropina funde a 190-193° (descomposición), después de aglutinarse primero por encima de 186°.

10.

15.

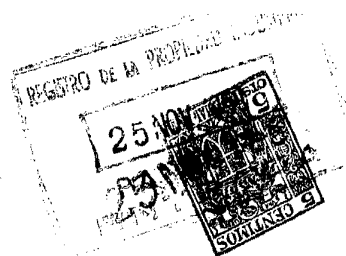
20.

25.

Ejem PLO 22. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropen-3-ona.

30.

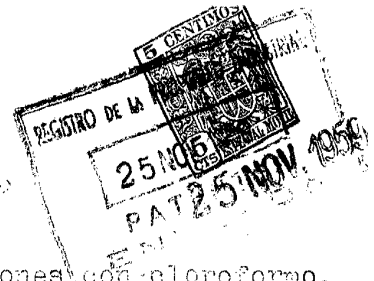
Se calientan de 80 a 85°, con reflujo, durante



- 3 horas, difenildiazometano (obtenido de 7,5 g. de benzofenona-hidrazona y 0,5 g. de óxido de mercurio) y una solución de 3,4 g. de N-(2'-hidroxi-etil)-nortropen-3-ona en 5 c.c. de benceno absoluto. Después de enfriarse,
5. la mezcla de reacción se mezcla con 50 c.c. de benceno y 500 c.c. de una solución acuosa al 0,5%, enfriada con hielo, de ácido clorhídrico, por cuyo medio se precipita en forma de aceite el cloruro, que es ligeramente soluble en agua. Después de separar la capa de benceno, la parte
10. acuosa, junto con el cloruro oleaginoso, se alcaliniza con una solución acuosa saturada de carbonato potásico. La base oleaginoso precipitada, se recoge en benceno, la solución bencénica se seca en sulfato magnésico, y luego se evapora. El residuo oleaginoso se disuelve en
15. metanol y el pH de la solución se regula a 5 por medio de solución acuosa de bromuro de hidrógeno. El material se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en isopropanol. Después de varias cristalizaciones en isopropanol, el bromuro de N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropen-
20. 3-ona funde a 155-156° (descomposición).

EFEPIC 23. N-(2'-benzhidriloxi-etil)-nortropen-3-ona

- Una solución de succindialdehído (obtenido por hidrólisis de 1,6 g. de 2,5-dietoxi-tetrahydrofurano con 30 c.c. de ácido clorhídrico 0,1 N) se añade a una solución
25. de 6 g. de acetato sódico, 3 g. de ácido acetona-dicarboxílico y 2,64 g. de cloruro de 2-benzhidriloxi-etilamina en 150 c.c. de agua. Después de ajustar el pH de la solución a 4 y añadir 75 c.c. de etanol, el material se deja reposar durante 3 días a la temperatura ambiente. Luego se separa
30. el etanol por destilación en vacío, la solución se



alcaliniza y se realizan tres extracciones con cloroformo. Después de secar el extracto cloroformico en sulfato de magnesio y de evaporar el cloroformo, el residuo se disuelve en metanol y la solución resultante se acidifica con solución acuosa de ácido bromhídrico. Luego la solución se evapora a sequedad en vacío. El residuo se cristaliza en isopropanol dando bromuro de N-(2'-benzhdriloxi-etil)-nortropan-3-ona que, después de cristalizar dos veces en isopropanol funde a 155-156° (descomposición).

10.  EJEMPLO 24. N-(2'-p-cloro-benzhdriloxi-etil)-nortropan-3-ona

Como se describe en el ejemplo 23, empleando el mismo método, se obtiene N-(2'-p-cloro-benzhdriloxi-etil)-nortropan-3-ona, de 6 g. de acetato sódico, 3 g. de cloruro de 2-(p-clorobenzhdriloxi)-etilamina, 3 g. de ácido acetona-dicarboxílico y una solución de succindialdehído (obtenido por hidrólisis de 1,6 g. de 2,5-dietoxi-tetrahidrofurano con 30 c.c. de ácido clorhídrico 1N); el derivado tropánico se convierte en su bromuro por medio de solución acuosa de bromuro de hidrógeno. Después de cristalizar en isopropanol, el bromuro funde de 156 a 158° (descomposición).

El cloruro de 2-(p-clorobenzhdriloxi)-etilamina que se emplea como material de partida, se obtiene como sigue:

Se calientan a 120° durante 8 horas, mientras se agita, 11,85 g. de p-clorodifenil-clorometano, 9,98 g de etileno-bromhidrina y 5,12 g. de carbonato sódico anhidro. Después de añadir 50 c.c. de benceno, las sales inorgánicas precipitadas se separan por filtración, la

253706



solución bencénica se evapora en vacío, y el residuo se destila. El éter 2-bromoetil-p-clorobenzhidrílico, destila a una presión de 0,05 mm. de mercurio y a una temperatura de 152 a 153°.

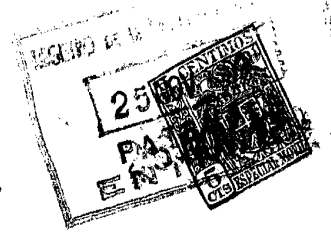
- 5. Se calientan durante 4 días a 90° 4 "tubos resistentes" cada uno de los cuales contiene 5 g. de éter 2-bromoetil-p-clorobenzhidrílico, 2 g. de carbonato sódico, 25 c.c. de etanol absoluto y 10 c.c. de amoníaco líquido. Las sales inorgánicas se separan por filtración y la solución se evapora en vacío. A continuación el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido, y se extrae con éter. La fase acuosa se alcaliniza luego enérgicamente y se extrae tres veces con éter. Después de secar la solución etérea en carbonato potásico, la solución se evapora. El residuo se destila a continuación obteniéndose así 2-(p-clorobenzhidriloxi)-etilamina que destila a una presión de 0,06 mm. de mercurio y a una temperatura de 153 a 154°.

- 20.  $n_D^{20} = 1,0703$ . El cloruro, después de cristalizarse en una mezcla de etanol y éter, funde de 147 a 149°.

N O T A

- 25. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes:
- 30. 20 de noviembre de 1.953, nº 66596, 31 de agosto de 1.959,

253,706

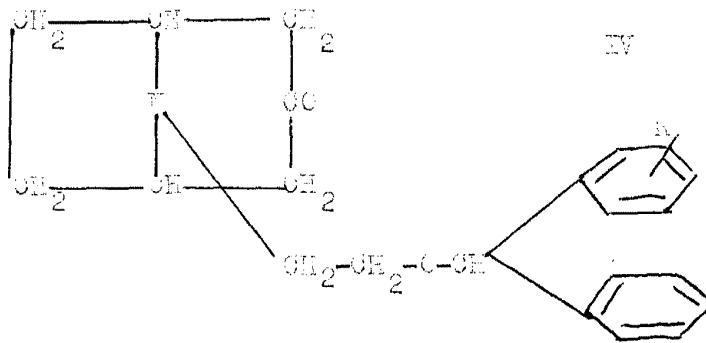


nº 77568 y 31 de agosto de 1959, nº 77569, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

9. el tanto de Invención por 20 años en México: "Procedimiento para la obtención de derivados de tropano"; caracterizándose por lo siguiente:

19.- Procedimiento para la obtención de derivados de tropano, caracterizado por obtenerse un compuesto de la fórmula general IV

10.



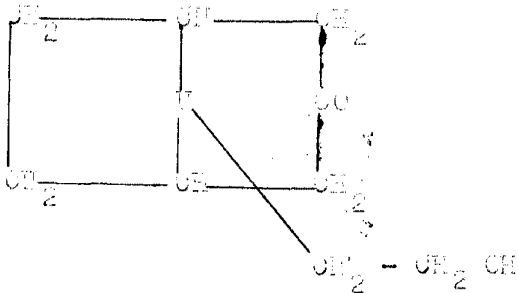
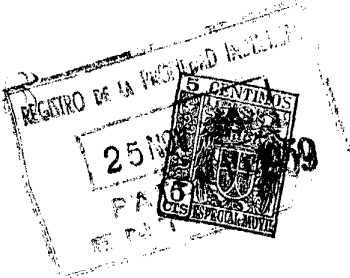
19.

en la que R es hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alilo o alcoxilo que contenga de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trihalógeno-actílico, condensando un compuesto de la fórmula II

20.

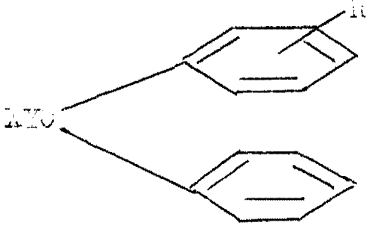
-27-

253706



III

9. con un derivado difenil-actano de la fórmula general III



III

en la que R tiene el significado anterior,

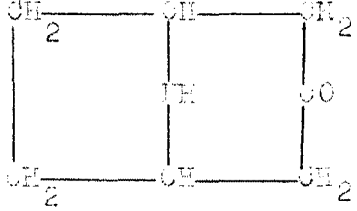
R es hidrógeno, y

10. Y es un átomo halógeno, o

XY es N<sub>2</sub>.

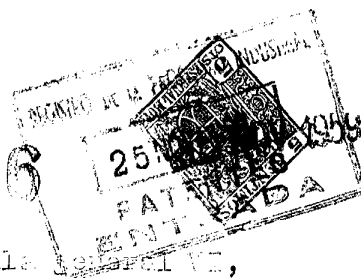
29.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1a, caracterizado por una modificación en la que un compuesto de la fórmula V

15.

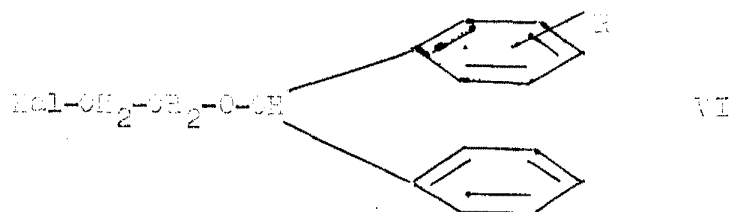


V

253706



se condensa con un compuesto de la fórmula general VI,



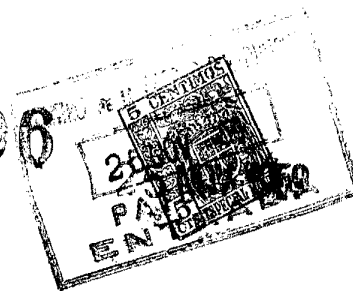
9. en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, y Hal es cloro o bromo.

10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por una modificación en la que el derivado de tropano resultante se somete a reducción en la posición 3, para producir un alcohol secundario.

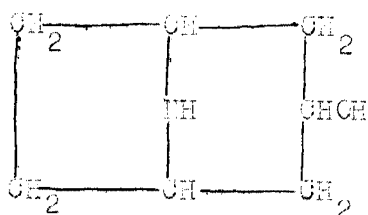
15. 4ª.- procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3ª, caracterizado por una modificación en la que la tropina resultante se somete a esterificación o eterificación en el grupo alcohol secundario.

5ª.- procedimiento para la obtención de derivados de tropano, caracterizado por permitir la producción de derivados de tropina y porque un compuesto de la fórmula VIII

253706



VIII



se condensa con un compuesto de la fórmula VI indicada en la reivindicación 2ª.

5.

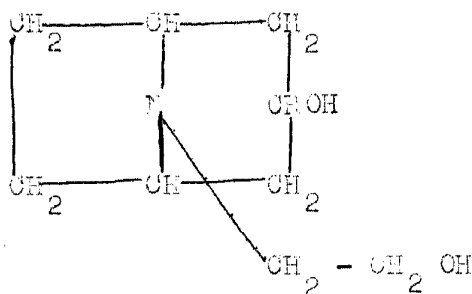
6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5ª, caracterizado porque la tropina resultante se "acila" por un método para convertir un grupo alcohol secundario en un éster.

10.

7ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5ª, caracterizado porque el producto final se eterifica por un método para eterificar alcoholes secundarios.

15.

8ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de tropano, caracterizado por permitir la obtención de derivados de tropina, y porque se eterifica un compuesto de la fórmula IX



20

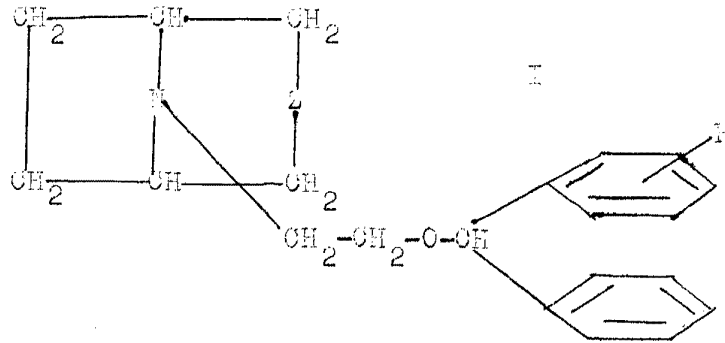
con un derivado de difenil-metano, de la fórmula III indicada en la reivindicación 1ª.

253706



99.- Procedimiento para la obtención de derivados de tropano, caracterizado por permitir la fabricación de compuestos de la fórmula general I

5.



10.

en la que R se elige de la clase constituida por átomos de hidrógeno o halógenos, grupos alquilo y alcoxilo, cada uno de los cuales contenga de 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo halógeno-netílico, y

Z se escoge de la clase constituida por los grupos cetónicos, oxima, alcohol secundario, alcohol secundario esterificado y alcohol secundario esterificado,

20.

prácticamente tal como se ha descrito con referencia a cualquiera de los ejemplos.

100.- Procedimiento para la obtención de derivados de tropano; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 NOV. 1959

S.M.D.C., A.C.

J. GÓMEZ ACEBO Y MOJER  
E.P.