



255621

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

a favor de:

RAVENSBERG G.m.b.H. CHEMISCHE FABRIK, de nacionalidad suiza,
residente en Zurich (Suiza), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CIANUROS DE - α AMINO
ALCOHIL-BENCILLO".

- - - - -

Memoria descriptiva

5 Con anterioridad se ha descrito un procedimiento para
la preparación de nitrilos de ácido diaril-amínico: como mate
riales de partida se utilizan cetonas básicas, las cuales son
transformadas por condensación con ácido cianhídrico en las
correspondientes cianhídrinas. El grupo hidroxilo terciario
de estos productos de reacción es substituído con agentes ade
cuados por halógeno y luego se le transforma por reacción de
Friedel-Craft con sistemas de anillos aromáticos, en los com
puestos de acuerdo al invento.

10

Ha sido constatado que para las propiedades farmacológi



cas de los fármacos sobre la base de los citados cianuros de α -aminoalcohol-bencilo, es de importancia substancial la estructura de la cadena lateral básica, tanto en lo que se refiere al número de los átomos C, como también en cuanto a su agrupación (cadena ramificada o no ramificada) (Véase M. SANDER, *Arzneimittelforschung*, 4, 183, 1954).

La reacción de haluros de aminoalcohol ramificados con cianuro de bencilo o cianuros de bencilo substituidos en presencia de medios capaces de desdoblar hidrógeno conduce siempre a una mezcla de isómeros de "nitrilos básicos" (véase SCHULTZ y SPRAGUE, *J. Am.Soc.* 70, 48, 1948 y R. SURREY y R. A. CUTLER. U.S.P. 2.570.286) que permite ser desdoblado en las componentes individuales únicamente en base a las diferentes propiedades de solubilidad de sus componentes.

Este proceso de isomerización, que se explica del mejor modo con la presunción de que los aminohaluros reaccionan o isomerizan por intermedio de sales de etileno inestables, es evitando por ejemplo, según SLETZINGER (*J.Am.Soc.* 74, 5919, 1952) mediante la condensación de cianuro de α -fenil-bencilo con 1-cloropropanol (2)-tosil-éster o 2-cloro-1-(formil-metil-amino)-propano y hacer reaccionar el ω -cloro-nitrilo obtenido con dimetilamina, o en el segundo caso, reduciendo el grupo formilo a nitrilo del ácido N-formil-metilamino-butírico para obtener el grupo metilo. Los rendimientos totales en nitrilo de ácido α -difetil- β -metil- γ -dimetil-butírico, libre de isómeros, son sin embargo más bien más bajos que los logrados en métodos de preparación que requieren una separación de isómeros (M. SANDER, *Arzneimittelforschung* 4, 183, 1954).

El método mencionado en primer término ha de quedar li



255621

mitado sin duda a la reacción del ω -cloronitrilo con dimetilamina, por cuanto la correspondiente reacción con, por ejemplo, morfolina rinde únicamente un 18% de base de nitrilo en la última etapa (Véase Sletzinger et al-, J.Am.Soc. 74, 5619, 1952).

45

De lo precedentemente dicho se desprende, que el método al principio descrito para la preparación de cianuros de aminoalcohol-bencilo supera a todos los demás procedimientos hasta ahora conocidos, por cuanto, por una parte, a causa de la cadena lateral básica premormada es imposible una isomerización, y por otra parte, se obtiene los productos de reacción de este modo con rendimientos excelentes.

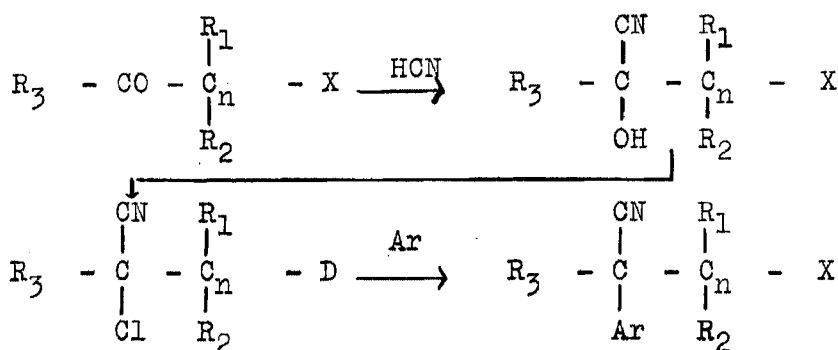
50

Prosiguiendo este campo de operaciones fué constatado que esta síntesis cuya eficacia había sido probada sólo sobre compuestos de carbonilo básicos aromáticos, puede emplearse del mismo modo en su aplicación a compuestos cetónicos alifáticos.

55

Mientras que por ejemplo la introducción del radical butilo terciario en cianuros de aminoalcohol-bencilo según los métodos usuales, crea dificultades extraordinarias o no tiene éxito alguno, esta clase de compuestos pueden ser preparados fácilmente de acuerdo al procedimiento más arriba descrito, si se emplea como material de partida cetonas básicas terciarias de butilo.

60



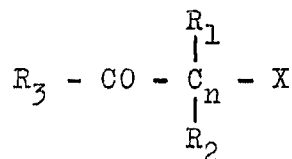
65



255621

70 En las fórmulas generales, el símbolo Ar representa un radical fenilo o naftilo, en caso dado substituído, el grupo alcohol (C)_n representa una cadena rectilínea, si R₁ y R₂ son átomos de H, o una cadena ramificada, si R₁ = H y R₂ es un radical alcohol, o si R₁ y R₂ son radicales alcohol de bajo peso molecular. R₃ representa un radical alcohol o aralcohol rectilíneo o ramificado, en el cual los átomos C pueden estar unidos por un puente de oxígeno o de azufre. X es un grupo amino primario, secundario o terciario o cíclico.

80 Para la preparación de los cianuros de α-aminoalcohol-bencilo puede tratarse a las alcoholaminocetonas, por lo general muy fácilmente accesibles, de acuerdo a la fórmula:



85 cuya estructura corresponde a la descripción dada más arriba, en caso dado, en solventes orgánicos adecuados, con ácido cianhídrico. Sin embargo es conveniente poner en reacción las sales de las aminoacetonas disueltas en agua, en presencia de solventes no miscibles con agua, tales como por ejemplo bencol, con una solución acuosa de cianuro de potasio o de sodio con agitación mecánica a baja temperatura, preferentemente 20 - 30º, y después de finalizada la adición de la solución de cianuro se continúa aún agitando la solución por varias horas a temperatura ambiente. Se separa la fase acuosa del producto de reacción

95 cuidadosamente y se adiciona a la solución orgánica remanente a temperaturas ubicadas en la mayoría de los casos entre 20 y 40º



bajo agitación, con cloruro de tiornilo. Después de separar la porción líquida, se adiciona a la masa de reacción, por ejemplo benzol o nitrobenzol y se introduce con agitación mecánica intensa, cloruro de aluminio; a continuación se calienta la mezcla hasta ebullición. La elaboración y la depuración de los productos de reacción o la transformación de éstos en sus sales, se realiza del modo usual, en sí conocido.

105 Ejemplo 1

Preparación de cianuro de α -di-metilaminoetil- α -cetil-bencilo.

108,5 g de clorhidrato de di-metilaminoetil-cetil-cetona, son levigados en 300 ml. de agua y se adiciona 500 ml. de benzol. Bajo vigorosa agitación se agrega luego gota a gota, una solución de 60 g. de cianuro de potasio en 150 ml. de agua a 20 - 25° y después de terminada la adición se continúa agitando aún por 2-3 horas. La fase acuosa es separada netamente y desechada. En la parte benzólica se deja fluir 60 ml. de cloruro de tiornilo en 50 ml. de benzol y se procura mediante una refrigeración temporaria que la temperatura no se eleve por encima de 25°. La mezcla de reacción se calienta aproximadamente 1 hora a 40° y luego se la libra de las partes líquidas. El residuo que se obtiene en la mayoría de los casos en forma cristalina, es adicionado de 800 ml. de nitrobenzol y 1 l. de benzol y se introduce cloruro de aluminio con vigorosa agitación mecánica. Después de la adición se sigue calentando aún 3 horas hasta ebullición y se descompone luego al producto con hielo y ácido clorhídrico concentrado. La solución acuosa de clorhidrato es cuidadosamente separada, filtrado y alcalinizada con lejía sódica. El producto de reacción



11321

que se separa en esta operación es extractado reiteradamente mediante éter. Los extractos reunidos son secados sobre sulfato de sodio y previa la eliminación del solvente, se les destila bajo vacío mediante aceite.

130

Punto de ebullición: 218 - 220°

Rendimiento: 102 g o sea un 82,6% de la teoría.

Punto de fusión (Clorhidrato desde éter metílico):

155 - 156°

135

Ejemplo 2

Preparación de cianuro de α -piperidiletíl-sec.butil-bencilo.

70,5 g de clorhidrato de piperidiletíl-sec.butil-cetona son disueltos en 250 ml. de agua, recubiertos con una capa de 500 ml. de benzol y adicionados lentamente con vigorosa agitación y temperatura de 20 - 25° con una solución de 60 g. de cianuro de potasio en 120 ml. de agua. Después de finalizada la adición se continua la agitación aún por 2 a 3 horas. Se separan las partes acuosas netamente y se les desecha, mientras que la fase benzólica se le adiciona de nuevo, bajo vigorosa agitación y una temperatura de 20 - 25°, 60 ml. de cloruro de tionilo en 50 ml. de benzol. Tan pronto como haya finalizado la adición, se calienta la mezcla de reacción por 1 hora a 40° y se destila luego bajo presión disminuída para separar las partes componentes líquidas. El residuo es adicionado con 600 ml. de nitrobenzol y 1 l. de benzol y se introduce 400 g de cloruro de aluminio con fuerte agitación. Luego se calienta al conjunto por 2 a 3 horas a la ebullición. La mezcla de reacción es adicionada con hielo y ácido clorhídrico y se separa la fase acuosa. Después de la filtración se alcaliniza con lejía sódica y se extracta reiteradamente con éter. Los extremos de éter recolectados son

140

145

150

155



955621

secados sobre sulfato de sodio, librados del solvente y se somete al residuo a la destilación al vacío en baño de aceite.

Punto de ebullición: 0,2 147 - 148º

160

Rendimiento: 65 g.= 76,3% de la teoría

Punto de fusión: Del clorhidrato 198-200º.

De acuerdo al procedimiento objeto del invento pueden prepararse ahora cianuros de α -aminoalcohol-bencilo por el método directo, sin dificultades y con rendimientos muy favorables, siendo el procedimiento descrito superior a otros métodos de preparación, aparte las ventajas económicas y técnicas establecidas claramente, debido a la falta de un proceso de isomerización.

165

Los cianuros de aminoalcoholo poseen sorprendentes propiedades farmacológicas de diversa índole, además de una toxicidad aguda extraordinariamente baja.

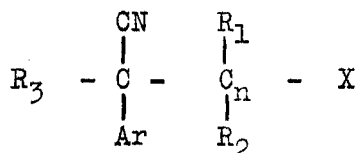
170

Los productos de este procedimiento deben ser empleados como productos farmacéuticos o como productos intermediarios para la preparación de tales productos farmacéuticos.

175

REIVINDICACIONES
=====

1). Procedimiento para la preparación de cianuros de α -amino alcohol-bencilos de la fórmula:



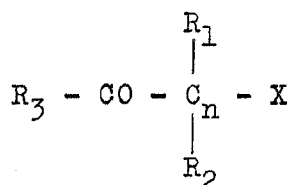
180

en la cual Ar representa un radical fenilo o naftilo; C_{n} representa un alcoholeno; R_1 y R_2 representan indistintamente H, y radicales alcoholos pudiendo R_1 y R_2 ser iguales, R_3 representa



255621

185 un alcoholo, un arilalcoholo y X representa un grupo amino,
procedimiento que se caracteriza por las etapas operatorias de
tratar aminocetonas de la fórmula general:



190

en la que C_n , R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados indicados
primeramente con ácido cianhidrico a temperatura ambiente;
hacer actuar luego sobre la mezcla de reacción, cloruro de tío
nilo y a continuación hacer reaccionar al producto de la reac
ción con el radical aromático Ar, en presencia de un cataliza
dor.

195

2). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado
porque en el cual el alcoholeno C_n , es una cadena recta si
 $R_1 = R_2 = H$.

200

3). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado
porque en el cual el alcoholeno C_n es una cadena ramificada
si $R_1 = H$ y R_2 representa un alcoholo o arilalcoholo rectili
neo o ramificado.

205

4). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado
porque en el cual los átomos de C del radical alcoholo o arilal
coholo pueden estar unidos por un puente de azufre o de oxígeno.

5). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado
porque en el cual el grupo amino X, puede ser amina primaria,
secundaria o terciaria, o cíclica.

210

6). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado
porque en el cual la reacción con el radical aromático Ar, se
produce en presencia de nitrobenzeno, siendo el catalizador
el cloruro de aluminio.

255624



- 215 7). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que en el cual los racematos obtenidos se desdoblan en sus formas ópticamente activas.
- 8). El nitrilo de α -fenil- α -(2-piperidin-étil)- β -etil butírico.
- 220 9). El nitrilo de α -fenil- α -(cloretil-piperazin-étil)- β -metil-valérico.
- 10). El nitrilo de α -fenil- α -(2piperidino-étil)- β -metil butírico.
- 11). PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CIANUROS DE - α AMINOALCOHIL-BENCILO.

225 Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 9 de Febrero de 1.960