

25 8045



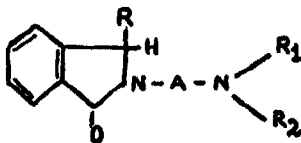
258045

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma KNOLL A.G. Chemische Fabriken, entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN a/Rh.(ALEMANIA), Knollstrasse, 50, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA FTALIMIDINA".

Memoria Descriptiva

Objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de derivados de la ftalimidina de la formula general



en que R significa un resto aril o un resto heterocíclico, como el resto de tienil o de piridil, que en algún caso puede estar subs-

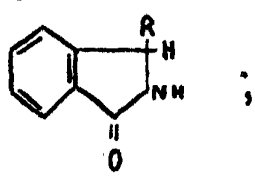
258045²¹



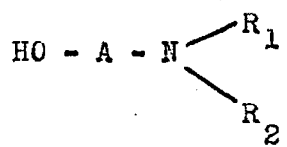
5 tituido con uno o varios restos de halógeno, oxi, resto de alquil
 o alcoxi de baja molecularidad, R₁ y R₂ hidrógeno o un resto de
 alquil de baja molecularidad, en que R₁ y R₂ pueden presentar tam-
 bién con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, como el
 anillo pirrolidínico, piperidínico, morfolínico, piperacínico o
 10 N-alquil-piperacínico, y A un resto alquilen de baja molecularidad,
 en algún caso ramificado, con 2-6 átomos de carbono.

Las nuevas combinaciones son accesibles según la inven-
 ción por distintos caminos.

15 Pueden obtenerse las de tal manera que se reacciona ftali-
 midina de la formula general



en que tiene R el significado arriba indicado, con ésteres de ami-
 noalcoholes reaccionables de la formula



en que tienen A, R₁ y R₂ el significado arriba indicado, convenien-
 temente en presencia de un agente que liga halogenúro de hidrógeno.
 20 Preferentemente se efectúa la reacción de tal manera que se prepara
 primero la combinación alcalina de la ftalimidina con ayuda de un
 agente básico apropiado, como hidróxido alcalino, alcoholato alca-
 lino, alcaliamida o hidrúro alcalino en un disolvente inerte como
 hidrocarburos aromáticos o éteres, reaccionando a continuación con
 25 éster reaccionable. Especialmente es ventajoso en esto aplicar tam-
 bién dimetil-formamida como disolvente en que se efectúa la reacción
 en fase homogénea en condiciones especialmente suaves.

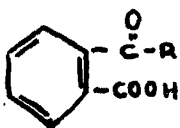
En lugar de los ésteres reaccionables de aminoalcoholes
 pueden emplearse también combinaciones correspondientes que con-



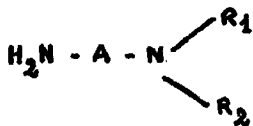
21
258045

30 tienen en lugar del grupo amino un substituyente apropiado para la transformació en el grupo amino, por ejemplo, un átomo de halógeno. En este caso se introduce después de la condensación el grupo amino de la manera conocida.

35 Otro camino para la fabricación de las nuevas combinaciones consiste en que se reacciona ácidos benzóicos substituidos de la formula general

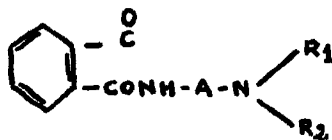


en que tiene R el significicado arriba indicado, con una diamina de la formula



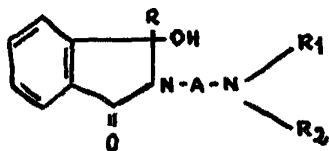
40 en que tienen A, R₁ y R₂ el significicado arriba indicado, y hidrógeno no en presencia de metales cataliticamente activos.

Además pueden prepararse las nuevas combinaciones también de tal modo que se reducen combinaciones de la formula general



en que tienen R, A, así como R₁ y R₂ el significicado arriba indicado, preferentemente como hidrógeno cataliticamente activado.

45 Finalmente es tambien posible obtener las nuevas combinaciones de tal modo que se reducen combinaciones de la formula general



258045²¹ MAR



en que poseen R,A, así como, R₁ y R₂ el significado arriba indicado, preferentemente con hidrógeno catalíticamente activado.

50 Los substituyentes en el resto R pueden ser transformados además, si hace falta, posteriormente, como por ejemplo, un grupo oxi de forma conocida en un grupo alcóxi, o viceversa, un grupo alcóxi de forma conocida en un grupo oxi.

55 Las combinaciones producidas según invención pueden ser transformadas también de forma conocida, por ejemplo, por reacción con halogenuros alquílicos o aralquílicos o sulfatos dialquílicos en las correspondientes combinaciones de amonio cuaternarias.

60 Las nuevas combinaciones pueden encontrar su aplicación como medicamento debido a sus propiedades anestésicas locales, espasmolíticas y calmantes para la tos.

Ejemplo 1º

2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina

65 21 gr. de 3-fenil-ftalimidina son suspendidos en 100 cm³ de dimetilformamida seco, introduciéndose, al remover y refrigerarlo con agua helada, 4,5 gr. de amiduro sódico en polvo. Después de un cuarto de hora se calienta la solución roja oscura hasta 60°C, agregándose, siguiéndolo removiéndolo, gota a gota 16,3 gr. de clpruro de dietilaminoetílico, siguiéndolo removiéndolo a continuación todavía una hora a una temperatura de 70
70 60 - 70°C. Una vez enfría la mezcla reaccionante es vertida en agua, siendo recogido el aceite precipitado en éter. La solución etérica es extraída con ácido clorhídrico diluido, precipitada la base por adición de lejía de sosa diluida a la
75 solución acuosa y recogida de nuevo en éter, secándose sobre



253045

sulfato sódico, destilando a continuación el disolvente.
Por recristalización del residuo cristalino de éter de pe-
tróleo se obtiene 2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidi-
na de P.F. 63-64°C. El cloruro de hidrógeno funde de 156 -
157°C (de éter).

80

Por reacción de la base con sulfato dimetílico en
acetato de etilo se obtiene el metosulfato de P.F. 168-
169°C (de alcohol/éter).

De la manera correspondiente se obtenían:

- 85 2-(2'-dimetilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina P.F. 99 - 100°C
2-(3'-dimetilamino-propil)-3-fenil ftalimidina P.F.79-80°C
2-(2'-dimetilamino-propil)-3-fenil-ftalimidina P.F.90-91°C
2-(2'-pirrolidino-etil)-3-fenil-ftalimidina P.F.112-113°C
2-(2'-piperidino-etil)-3-fenil-ftalimidina P.F.125 - 126°C
90 2-(2'-morfolino-etil)-3-fenil-ftalimidina P.F.149.150°C

Ejemplo 2º

2-(3'-N-metil-piperazino-propil-3-fenil-ftalimidina

21 gr. de 3-fenil-ftalimidina son suspendidos en 100cm³
de dimetilformamida, siendo agregados, removiéndolo y refri-
gerándolo en agua helada, 4,5 gramos de amiduro sódico en
95 polvo. Tan pronto como la sustancia haya entrado en solu-
ción, se agrega gota a gota en el transcurso de una media
hora a 0°C 19 gr de 1-cloro-3-bromo-propano. A continuación
se deja llegar la mezcla reaccionante lentamente, a la tem-
100 peratura ambiente. Pasadas 2 horas se vierte en agua, aspi-
rándose la sustancia precipitada y lavándola con agua. Por
recristalización de alcohol se recupera 8 gr. de materia prima
inalterada. El agua madre alcohólica es evaporizada y el
residuo recristalizado de poco acetato de etilo. Se obtiene



- 105 12 gr. de 2-(3'-cloropropil)-3-fenil-ftalimidina en bruto de P.F.102-103°C que es disuelta en 50 cm³ de acetona. Después de agregar 8 gr. de carbonato potásico anhidro y 8 gr. de N-metil-piperacino se calienta 12 horas a reflujo hasta la ebullición. A continuación se filtra la solución
- 110 de acetona y se extrae por destilación el disolvente. El residuo es recogido en éter, extraído con ácido clorhídrico diluido, siendo precipitada la base agregándose lejía de sosa diluida a la solución acuosa y recogida nuevamente en éter. Una vez secado y extraído el disolvente por desti-
- 115 lación se obtiene 2-(3'-N-metil-piperazino-propil)-3-fenil-ftalimidina de P.F.122-123°C (de ciclohexano)

Ejemplo 3º

2-(2'-diethylamino-etil)-3-fenil-ftalimidina

- 120 10,5 gr. de 3-fenil-ftalimidina son calentados con 2,2 gr. de amiduro sódico en polvo durante una hora en 50 cm³ de xilol a reflujo hasta la ebullición. En el transcurso de 15 minutos se agrega entonces, a temperatura de ebullición, gota a gota 8,3 gr de cloruro de dietil-amino-etilico, calentando a continuación otras dos horas a reflujo hasta
- 125 la ebullición. Después del enfriado se saca la solución de xilol con ácido clorhídrico diluido, precipitándose la base mediante adición de lejía de sosa diluida a la solución acuosa y se la recoge en éter. La solución etérica es secada sobre sulfato sódico y extraído el disolvente
- 130 por destilación. El residuo es destilado en vacío. Se obtiene un aceite viscoso de $K_{p1} \text{ mm}$ 190-195°C que en el repo-



so cristaliza totalmente. Se recristaliza de éter de petróleo y se obtiene 2-(2'-dietilamino-etil-3-fenil-ftalimidina de P.F.63-64°C.

135

Ejemplo 4º

2-(2'-dietilamino-etil-3-fenil-ftalimidina

140

10,5 gr de 3-fenil-ftalimidina son calentados con 7 gr de carbonato potásico anhidro en 50 cm³ de dimetilformamida hasta la ebullición, siendo agregados gota a gota a la temperatura de ebullición 8,3 gr de cloruro de dietilamino-etilico en el transcurso de 15 minutos, calentándose otros dos horas a reflujo la ebullición.

145

La mezcla reaccionante es vertida en agua y acidulada con ácido clorhídrico diluido, precipitándose 4 gr de materia prima inalterada. Se filtra, se precipita la base con lejía de sosa diluida y se prepara según lo descrito en ejemplo 3º, obteniéndose 2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina de P.F.63-64°C.

Ejemplo 5º

150

2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-metil-fenil)-ftalimidina

155

23,5 gr de 3-(4'-metil-fenil)-ftalimidina son reaccionados como lo descrito en ejemplo 1º con 4,5 gr de amiduro sódico y 16,3 gr de cloruro de dietilamino-etilico en 100 cm³ de dimetilformamida. Se obtiene 2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-metil-fenil)-ftalimidina de K_p 0,01mm 160-162°C. El picrato funde de 146 - 147°C (de etanol).

El 3-(4'-metil-fenil)-ftalimidina (P.F.214°C) se

258045



160 produce análogo a la fabricación de 3-fenil-ftalimida (vease R.E.Rose, Am.Soc. 33, 390 [1911] por transformación de ácido p-toluil-benzoico con hidroxilamina en 6-oxo-3-(4'-metil-fenil)-4,5-benzo-1,2-oxazina (P.F. 163°C) y reducción de esta combinación con zinc en ácido acético glacial.

165

Ejemplo 6º

2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-metoxi-fenil)-ftalimidina

170 24 gr. de 3-(4'-metoxi-fenil)-ftalimidina son reaccionados, como lo descrito en ejemplo 1º, con 4,5 gr de amiduro sódico y 16,3 gr de cloruro de dietilamino-etílico en 100 cm³ de dimetilformamida, obteniéndose 2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-metoxi-fenil)-ftalimidina de K_p 0,05 mm 190-192°C, El picrato funde a 128°C (de etanol).

175 Hirviendo dos horas esta combinación en ácido bromhídrico concentrado se obtiene 2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-oxi-fenil)-ftalimidina de P.F.158-159°C (de acetato de etilo).

180 3-(4'-metoxi-fenil)-ftalimidina (P.F.167°C) es producido por transformación de ácido-p-anisoil-benzóico con hidroxilamina en 6-oxo-3-(4'-metoxi-fenil)-4,5-benzo-1,2 oxazina (P.F.119-120°C) y reducción de esta combinación con zinc en ácido acético glacial.

Ejemplo 7º

2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-cloro-fenil)-ftalimidina



258045

185 24,5 gr. de 3-(4'-cloro-fenil)-ftalimidina son reaccionados, como lo descrito en ejemplo 1ª, con 4,5 gr. de amidúro sódico y 16,3 gr. de clorúro dietilamino-etílico en 100 cm³ de dimetilformamida, obteniéndose 2-(2'-dietilamino-etil)-3-(4''-clorofenil)-ftalimidina de K_P 0,01 mm 183-185°C. El picrato funde a 149° (de etanol).

196 3-(4'-cloro-fenil)-ftalimidina (P.F.211°C) es producido por transformación de ácido (4-clorobenzoil-benzóico con hidroxilamina en 6-oxo-3-(4'-clorofenil)-4,5-benzo-1,2-oxazina (P.F.187-188°C) y reducción de esta combinación con zinc en ácido acético glacial.

Ejemplo 8º

200 2-(2'-dietilamino-etil)-3-(2''-cloro-5''-metil-fenil)-ftalimidina.

205 25,7 gr. de 3-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-ftalimidina son reaccionados, como lo descrito en ejemplo 1ª, con 4,5 gr. de amidúro sódico y 16,3 gr. de clorúro de dietilamino-etílico en 100 cm³ de dimetilformamida, obteniéndose 2-(2'-dietilamino-etil)-3-(2''-cloro-5''-metil-fenil)-ftalimidina de K_P 0,05 mm 186-187°C. El picrato funde a 142-143°C (de etanol).

210 3-(2'-cloro-5'-metil-fenil)ftalimidina (P.F.182-183°C) es producido por transformación de

21 MAY



215

ácido de 2'-cloro-5'-metil-benzoil-benzóico y hidroxilamina en 6-oxo-3-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-4,5-benzo-1,2-oxazina (P.F.137-138°C) y reducción de esta combinación con zinc en ácido acético glacial.

Ejemplo 9º

2-(2'-dietilamino-etil)-3-tienil-ftalimidina

220

11 gr. de 3-tienil-ftalimidina son reaccionados, como lo descrito en ejemplo 1º, con 2,2, gr. de amidúro sódico y 8,3 gr de clorúro de etilamino -etílico en 80 cm³ de dimetilformamida, obteniéndose 2-(2'-dietilamino-etil)-3-tienil-ftalimidina de P.F. 81-82°C (de ligroina).

225

3-tienil-ftalimidina (P.F.212-213°C) es producido por transformación de ácido-teonil-benzóico con hidroxilamina en 6-oxo-3-tienil-4,5-benzo-1,2-oxazina (P.F.138-139°C) y reducción de esta combinación con zinc en ácido acético glacial.

230

Ejemplo 10º

2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina

235

226 gr de ácido de 2-benzoil-benzóico y 140 gr de dietilamino-etilamina son disueltos en 500 cm³ de alcohol y hidrogenados con 20 gr de níquel Raney en el autoclave 12 horas a 100°C

21 MAY



- 11 -

253045

240 y una presión de hidrógeno de 120 atmósferas. Después de enfriar se filtra la solución alcohólica del catalizador y se extrae por destilación el disolvente. El residuo es recogido en éter, siendo agitada la solución

245 etérica varias veces con ácido clorhídrico diluido, precipitada la base, agregándose lejía de sosa diluida a la solución acuosa, y recogida nuevamente en éter. Una vez secado sobre sulfato sódico es extraído el éter por destilación y el residuo destilado en vacío. La fracción principal que traspasa de 185 - 195°C y 1 mm de presión se

250 cristaliza en reposo. Recristalizado de éter de petróleo se obtiene 2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina de P.F. 62-64°C.

Ejemplo 11º

2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina

255 16 gr de ácido de 2-benzoil-benzóico-2'-dietilamino-etil-amida son disueltos en 100 cm³ de ácido acético glacial y hidrogenados después de haber agregado 10 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y 0,2 gr de óxido plati-



21
253045

- 260 nico a presión normal en el agitador. Después de 3 horas queda concluida la toma de hidrógeno, filtrándose del catalizador, diluyendo con mucha agua y recogiendo el aceite separado en éter. La
- 265 solución etérica es lavada en neutro con solución de bicarbonato diluido y secada sobre sulfato sódico. El disolvente es destilado y el residuo reconstituido de éter de petróleo, obteniéndose
- 270 2-(2'-dietilamino-etil)-3-fenil-ftalimidina de P.F.63-64°C.

- Acido de 2-benzoil-benzóico-2'-dietilamo-etilamida es obtenido por transformación de cloruro de acido 2-benzoil-benzóico con dietilamino-etilamina en solución benzólica. K_p 0,01 mm-180-185°C, cloruro de hidrógeno P.F. 190-191°C.
- 275

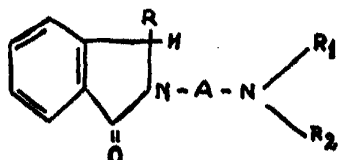


REIVINDICACIONES

253045

280 Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

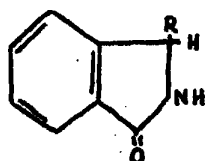
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la ftalimidina, de la fórmula general:



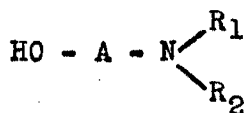
285 en que significa R un resto aril o un resto heterocíclico, como el resto de tienil o piridil, pudiendo estar substituido R en algún caso con uno o varios restos de halogen, oxi, de alquil o alcoxi de baja molecularidad, en que pueden presentar R₁ y R₂ también junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, como el anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o N-alquil-piperazina, significando A un resto de alquileno de baja molecularidad en algún caso ramificado, con 2-6 átomos de carbono, caracterizado porque se reacciona:

290

a) ftalimidina de la fórmula general

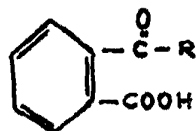


295 en que R tiene el significado arriba indicado, con esteres reaccionables de aminoalcoholes de la fórmula general:



en que tienen A, R₁ y R₂ el significado arriba indicado, convenientemente en presencia de un agente que liga el halogenuro de hidrógeno;

300 b) que se reaccionan ácidos benzoicos substituidos de la fórmula general:

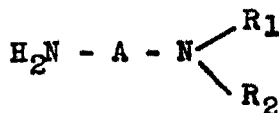


258045

21



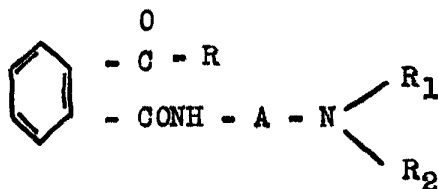
en que tiene R el significado arriba indicado, con una diamina de la fórmula:



teniendo A, R₁ y R₂ el significado arriba indicado, y hidrógeno en presencia de metales catalíticamente activos:

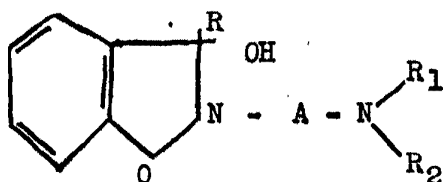
305

c) que se reducen combinaciones de la fórmula general



en que tienen R, A así como R₁ y R₂ el significado arriba indicado, preferentemente con hidrógeno activado catalíticamente;

d) que se reducen combinaciones de la fórmula general:



en que tienen R, A así como R₁ y R₂ el significado arriba indicado, preferentemente con hidrógeno activado catalíticamente.-

310

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la ftalimidi-
na, según reivindicación 1ª a), caracterizado porque se emplean
en lugar de los esteres de aminoalcoholes reaccionables combina-
ciones correspondientes que contienen en lugar del grupo amino un
substituyente adecuado para la transformación en el grupo amino,
por ejemplo, un átomo de halogeno, introduciéndose el grupo amino
posteriormente en el producto de condensación obtenido.

315

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de la ftalimidi-
na, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque a conti-



258045

320 nuación de la reacción principal se transforman los grupos oxí
existentes en el resto R en grupos alcoxí o grupos alcoxí exis-
tentes en el resto R en grupos oxí.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de la ftalimidina,
según reivindicaciones 1ª-3ª, caracterizado porque se transfor-
325 man los productos del procedimiento a continuación, por ejemplo,
por reacción con halogenuros de alquil o aralquil o con sulfatos
de dialquil respectivamente, en las correspondientes combinaciones
de amonio cuaternarios.-

5.- Procedimiento para la obtención de derivados de la ftalimidina,
según 1ª y 2ª reivindicación, caracterizado por el empleo de diame-
330 tilformamida como disolvente.

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA FTALIMIDINA"

Consta la presente memoria descriptiva de quince hojas
numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

SEVILLA para MADRID, 9 de Mayo de 1960-

Boletín de la Esora