

264257



27 ENK

264257

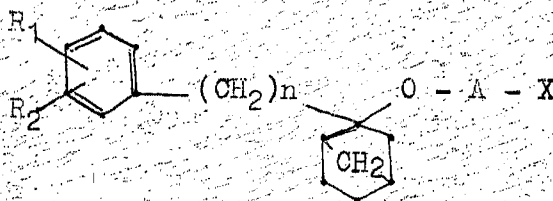
MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de: C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM/WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE NUEVOS ÉTERES BÁSICOS".-

... ..

El presente invento se refiere a la elaboración de nuevos éteres básicos de la fórmula

5



en la que R₁ y R₂ representan hidrógeno, halógeno, restos inferiores alquilo, alcoxi o alquilmercapto, A - X significa un resto alquilo básicamente sustituido, de cadena recta o ramificado y n es igual a 0 - 1.

10

Las nuevas combinaciones tienen un efecto típico sobre el sistema nervioso central, y, en el ensayo con animales



264257

15

son eficaces contra síndromes parecidos al de la enfermedad de Parkinson. En algunos agentes representativos de esta serie aparece destacado un amortiguamiento del centro motor del tronco cerebral y por medio de los cuales el efecto de diversos productos farmacéuticos excitadores del sistema central se contrarresta lo mismo que con los conocidos medios antiparkinson; al contrario que éstos, no se llega a reconocer en absoluto, o a lo sumo sólo en una pequeña medida, ningún efecto periférico anticolinérgico. Otros agentes representativos de esta clase estimulan, tanto el sistema nervioso central (centro motor reforzado, acción despertante) como la circulación.

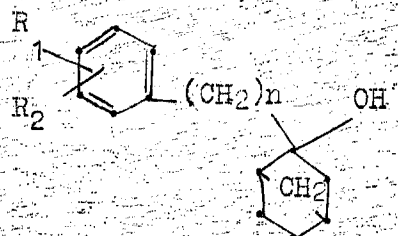
20

25

Los éteres básicos de la presente solicitud pueden llevar, como sustituyentes básicos del resto alquiléter un grupo amino primario, secundario o terciario, por ejemplo grupos alquilamino o dialquilamino, restos heterocíclicos (restos piperidino, pirrolidino, morfolino, piperazino eventualmente sustituidos).

30

La elaboración de las nuevas combinaciones se lleva a cabo según los métodos ya conocidos para la obtención de éteres básicos. El procedimiento preferente de elaboración consiste en la reacción de 2-aryl-, o bien, 2-arylquill- $\left[2,2,1\right]$ -bicicloheptanoles-(2) de la fórmula





264257

35

con alquilhalogenuros básicamente sustituidos de la fórmula Hal-A-X- ó sus sales.

Ejemplos.

Normas generales de trabajo para la elaboración de éter básico de 2-aril-, ó bien, 2-araquil- \square 2,2,1 \square -bicicloheptanoles-(2).

40

Metodo I.

A una suspensión de 4,0 g de amida sódica (0,1 mol) en 50 cm³ de toluol absoluto se va agregando gota a gota, a temperatura ambiente y agitando de paso intensamente, una solución de 0,1 mol de un 2-aril- ó 2-araquil- \square 2,2,1 \square -bicicloheptanol-(2) en unos 100 cm³ de toluol.

45

A continuación se calienta hasta 50 - 60°, hasta que concluye el desprendimiento de amoniaco. Para completar la reacción en caso de darse puede calentarse todavía bajo reflujo.

50

A temperatura ambiente y agitando al mismo tiempo, se agregan ahora 0,11 - 0,15 moles de un aminoalquil-halogenuro, disuelto en una cantidad de toluol absoluto, y se calienta la mezcla varias horas a ebullición. Después del enfriamiento se filtra el precipitado, se evapora el filtrado al vacío y se destila el residuo al alto vacío.

55

Metodo II

A una suspensión de amida sódica (0,2 - 0,3 mol) en 50 cm³ de toluol absoluto se va agregando gota a gota una solución de 0,1 mol de un 2-aril- ó 2-araquil- \square 2,2,1 \square -



264257

60 bicicloheptanol-(2) en unos 100 cm³ de toluol absoluto.
A continuación se calienta durante 1 hora hasta 50 - 60° y se sigue calentando eventualmente hasta reflujo. A unos 50° se incorpora entonces 0,1 mol de hidrocloreuro de un amino-

65 alquilhalogenuro y se calienta durante 3 horas a ebullición. Después del enfriamiento se descompone el exceso de amida sódica que pueda existir agregando a gotas con precaución alcohol/agua. La capa de toluol se extrae por agitación con unos 30 cm³ de agua, se la seca y se la concentra por evaporación al vacío. El residuo oleoso se destila al alto vacío.

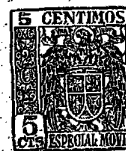
70 Los éteres básicos obtenidos según el método I ó II se pueden traspasar como de costumbre a sus sales - de preferencia los hidrocloreuros -, ó también a las combinaciones amónicas cuaternarias.

75 En el cuadro I se consignan las combinaciones preparadas según las anteriores prescripciones.



Tabla I

	Combinación	Punto de ebullición (°C/mm Hg)	Punto de fusión del hidrocloruro	Rendimiento (Base)
80	{2-fenil-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-dietilaminoetil)}-éter	156-160/o,2	127g	70-75%
	{2-(p-clorfenil)-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-dietilaminoetil)}-éter	153-162/o,2	151g	50-60%
85	{2-(p-clorfenil)-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-1-piperidinoetil)}-éter	155-175/o,4	192g	60-65%
90	{2-(p-clorfenil)-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(γ-(4-metilpiperacil-1)-propil)}-éter	175-185/o,05	240-242g (Z)	45-50%
	{2-(p-tolil)-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-1-piperidinoetil)}-éter	184-186/o,2	168-170g	50-55%
95	{2-bencil-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-dietilaminoetil)}-éter	180-191/o,1	118g	50%
	{2-(p-clorbencil)-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-dietilaminoetil)}-éter	170-183/o,6	159g	50-55%
100	{2-(o-tolil)-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-1-piperidinoetil)}-éter	205-215/o,2	146g	50-55%
105	{2-fenil-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(β-dimetilaminoetil)}-éter	130-140/o,2	168-169g	70-75%
	{2-fenil-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(γ-dietilaminopropil)}-éter	137-144/o,2	146-148g	50-55%
110	{2-fenil-2,2,17-bicicloheptil}-{2-(γ-(4-metilpiperacil-1)-propil)}-éter	180-193/o,2	241g	50%



2642572

Los 2-aril- ó 2-araquil- \lbrack 2,2,1 \rbrack -biciclo-heptanos-(2) que se necesitan como productos de partida no han sido descritos hasta ahora en la literatura, y se les puede preparar ventajosamente según el siguiente método de aplicación general,

115

Primero se preparan como de costumbre las correspondientes combinaciones de aril- ó araquil-magnesio a partir de 0,5 moles de aril- ó araquil-halogenuro (disueltos en 300 cm³ de éter) y 0,5 moles de magnesio en 500 cm³ de éter. A continuación se agrega a gotas una solución de 0,45 mol de \lbrack 2,2,1 \rbrack -bicicloheptanon-(2) en 200 cm³ de éter a unos 20°, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y eventualmente se calienta brevemente a ebullición para completar la reacción.

120

125

Los carbinoles en bruto obtenidos después del tratamiento corriente de la mezcla reaccionante pueden ya emplearse generalmente como tales para la preparación de los productos del procedimiento, se les puede depurar por destilación al alto vacío y/o por cristalización.

130

En el siguiente cuadro II se consignan los productos de partida elaborados según este método.



264257

21 EN

Tabla II

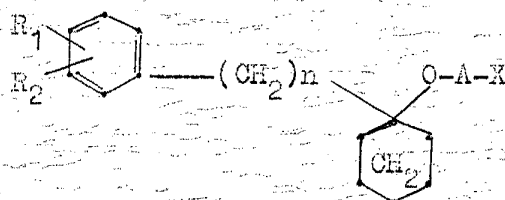
	Combinación	Punto de fusión	Punto de ebullición (°C/mm)	Rendimiento
135	2-fenil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	44°	120-130/o,2	60-65%
	2-p-clorfenil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	77°	-	45-55%
140	2-o-tolil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	95°	-	45-55%
	2-p-tolil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	51°	120-130/o,1	45-55%
	2-o-anisil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	53°	130-145/o,4	60-65%
145	2-bencil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	65°	-	45-55%
	2-p-clorbencil- $\sqrt{2,2,17}$ -bicycloheptanol-(2)	62°	-	50-55%

. - . N O T A . - .

150

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la elaboración de nuevos éteres básicos de la fórmula general



155

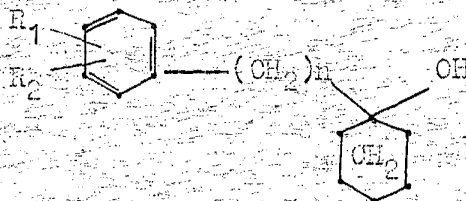
en la que R₁ y R₂ representan hidrógeno, halógeno, restos inferiores alquilo, alcoxi o alquilmecapto, A-X significa un resto



264257

21 ENE

155 alquilo básicamente sustituido, de cadena recta o ramificado
 y n es igual a 0 - 1, caracterizado porque se hacen reaccio-
 nar 2-aril- ó 2-aryl-2,2,1-bicycloheptanol-(2) de
 la fórmula



en la que n, R₁ y R₂ tienen el significado anterior, con
 alquilhalogenuros de la fórmula



165 en donde A-X tienen el significado anterior, o con sus sales
 y a las combinaciones obtenidas se las traspasa en caso de-
 seado a sus sales o combinaciones amónicas cuaternarias.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE NUEVOS
 ETERES BASICOS.

170 Tal como se describe y reivindica en la presente
 Memoria Descriptiva que consta de ocho hojas escritas a máqui-
 na por una sola cara.

Madrid, 21 ENE. 1961

Carlo Guaredo