

20 FEB 1963 20



P.- 23.717.

282663

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 21 de Noviembre de 1.962, con el nº. 282.663

en

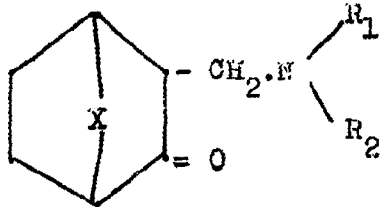
ESPAÑA

por VEINTEN años

a nombre de LÄÄKE OY, entidad finlandesa, establecida en -
Turku, 17, Finlandia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDOCETONAS BICI-
CLICAS".

La presente invención se refiere a un procedimiento pa-
ra la preparación de aminocetonas bicíclicas de la fórmula -
general I.



R_1 y R_2 significan aquí alcoholo,
cicloalcoholo, arilo, aralcoholo -
o también, juntamente con N, un -
anillo heterocíclico que contiene-
eventualmente otro heteroátomo, -
por ejemplo el anillo pirrolidíni-
co, piperidínico, morfolínico o pi-

I.

peracénico, el cual puede estar sustituido además por restos

10



20 FEB 1963

alcoholo de bajo peso molecular, así como X -CH₂- o -CH₂.

OH₂-.

Es sabido que las cetonas cicloalifáticas se pueden -
transformar en aminocetonas por reacción con formaldehído y
aminas secundarias, entre cuyas aminocetonas se han encontra-
do sustancias farmacológicamente activas (véase patente suiza
número 347.829 de la Badische Anilin- und Sodafabrik AG). Se
ha encontrado ahora que haciendo extensiva esta reacción a la
biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) y a la biciclo-[2.2.2]-octa-
nona, se obtienen compuestos con propiedades farmacológicas -
valiosas.

La producción de las nuevas amino cetonas tiene lugar
mediante la reacción de biciclo - [2.2.1] -heptanona- (2) o -
biciclo- [2.2.2] -octanona con aminas secundarias o con sus -
sales y formaldehído en solución acuosa, calentando a reflujo.
La cetona de partida no transformada se puede recuperar de la
mezcla de reacción recogiénola en un disolvente orgánico o por
arrastre con vapor. Las amino cetonas se pueden aislar de la -
mezcla de reacción directamente como clorhidratos o, después -
de alcalinización, como aminocetonas libres. Las nuevas amino-
cetonas bicíclicas son compuestos estables que se pueden desti-
llar sin descomposición bajo un vacío elevado. Mientras que las
aminocetonas libres sólomente son poco solubles o insolubles -
en agua, sus sales, por ejemplo los clorhidratos y bromometi-
latos o bromoformatos, se disuelven bien en agua.

Las nuevas aminocetonas son relativamente menos tóxi-
cas (por ejemplo la DL₅₀, con ratones Albino-Swiss-Webster, -
asciende a cerca de 800 mg/kilo para las 3-dimetilaminometil-
y 3-piperidino-metil-biciclo- [2.2.1]-heptanona-(2)) y mues-
tran en los experimentos con animales una actividad analgésica

2 UFE

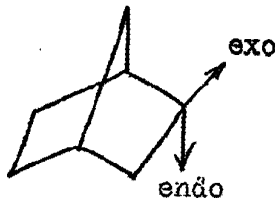


correspondiente a la del ácido acetil salicílico.

Las aminocetonas obtenidas se pueden utilizar como productos secundarios para la preparación de otros compuestos, así como mezcladas con otros medicamentos adecuados.

Es sabido que los derivados de biciclo-[2.2.1]-heptano aparecen en formas endoexo-isómeras. Se ha encontrado ahora

que el grupo $-CH_2NR_1R_2$ en la fórmula I toma la posición exo, ya que por ejemplo en el caso de la 3-dimetilaminometil-biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2), separando el grupo carbonilo según el procedimiento

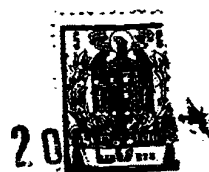


de Huang-Minlon, se forma exo-3-dimetilaminometil-biciclo-[2.2.1]-heptano, cuya configuración está asegurada.

EJEMPLO I.

Se calientan a reflujo durante 20 horas 220 gramos de biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) (1 mol) con 123,5 gramos de clorhidrato de morfolina (1 mol) y 120 ml. de formalina al 40% (1,6 moles), añadiendo 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriamiento se separa la biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) no transformada, por extracción con éter (o se separa directamente con vapor de agua), se alcaliniza la solución acuosa con carbonato potásico sólido y se extrae con éter nuevamente. Después de secar la solución etérea y separar por destilación el éter, se destila el residuo a vacío elevado. La 3-morfolino-metil-biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) destila a 102-106°C/0,04 Torr. Rendimiento 72% del teórico referido a la biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) transformada. La solución acuosa se puede evaporar también como tal solución bajo presión reducida, obteniéndose puro el clorhidrato obtenido por

288



recristalización en n-propanol. P.F. 194,0-194,5°.

En las siguientes tablas se indican los datos físicos de las aminocetonas libres, así como los puntos de fusión del clorhidrato y del bromoformiato y sus proporciones de halógeno obtenidas por análisis, de algunas de las aminocetonas que se pueden obtener de acuerdo con la invención, y que derivan de la biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2). La producción tuvo lugar según el Ejemplo 1 con la excepción del compuesto dimetilaminometilo que se obtuvo según el Ejemplo-2.

Tabla 1 y Tabla 2.

EJEMPLO 2.

Se calientan a reflujo durante 20 horas 110 gramos de biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) (1 mol) con 135 ml. de dimetilamina al 33% (1 mol), 120 ml. de formalina al 40% (1,6 mol) y 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La preparación tiene lugar de la manera descrita en el Ejemplo 1. La dimetilaminometil-biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) hierve a 58-61°C./0,02 Torr. Rendimiento 48% del teórico referido a la biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) transformada.

En lugar de formaldehído se puede utilizar también paraformaldehído.

La producción de las sales tiene lugar de una manera conocida.

La reacción con biciclo-[2.2.2]-octanona tienen lugar de la manera correspondiente a los Ejemplos 1 y 2. Por ejemplo, la 3-piperidino-biciclo-[2.2.2]-octanona hierve a 115-120°C/0,03 Torr, $n_D^{20} = 1,5060$, $d_4^{20} = 1,0159$, $M_D = 64,73$ (M_D calc. 64,20)

P.F. del iodoformiato 206,5-208°C. (a partir de etanol/éter -



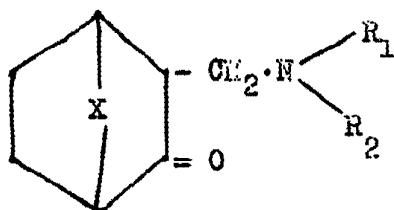
(2:1)), Fórmula $C_{15}H_{26}NO$ (363,28), calculado C 49,59; H 7,21 y N 3,85, obtenido: C 49,35; H 7,36 y N 3,97.

Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Finlandia el 23 de Noviembre de 1.961, bajo el número 2055/61, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª).- Procedimiento para la preparación de aminocetonas bicyclicas de la fórmula



en la que R_1 y R_2 representan alcoholilo, cicloalcoholilo, arilo, aralcoholilo o también juntamente con N un anillo heterocíclico que contiene eventualmente otro heteroátomo, por ejemplo el anillo pirrolidínico, piperidínico, morfolínico o piperacínico, el cual puede estar sustituido además por restos alcoholilo de bajo peso molecular, así como X, $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$, caracterizado por que se hace reaccionar biciclo-[2.2.1]-heptanona-(2) o biciclo-[2.2.2]-octanona con aminas secundarias o con sus sales y formaldehído, y se transforman eventualmente las aminocetonas libres en las sales deseadas.

28200J

20F



2º).- Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que la reacción se realiza a temperatura elevada en presencia de ácidos.

3º.- Un procedimiento para la preparación de aminocetonas bicyclicas.

Tal y como se ha descrito en la Memorias que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 20 FEB 1963

P.A.

Alberto de Cizabari
Por Pluma

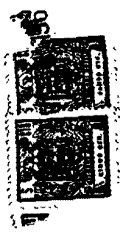











TABLA I.

Fórmula bruta	Peso molecular.	P.E. $^{\circ}$ C/torr	n_D^{20}	d_4^{20}	M_D enc.	M_D calc.	Reminente re-ferido a la ce-tona que ha reac-cionado.
 $C_{10}H_{17}NO$	167.24	58-61 $^{\circ}$ / 0.02	1.4820	0.9939	47.97	47.94	48
 $C_{2}H_5$ $C_{2}H_5$ $C_{2}H_5$	195.30	85-88 $^{\circ}$ / 0.1	1.4770	0.9648	57.20	57.17	57
 $C_{14}H_{25}NO$	223.35	97-100 $^{\circ}$ / 0.2	1.4698	0.9364	66.42	66.40	23
 $C_{15}H_{25}NO$	235.36	128-132 $^{\circ}$ / 0.9	1.5025	1.0046	69.07	68.82	55
 $C_{16}H_{21}NO$	243.34	132-136 $^{\circ}$ / 0.03	1.5338	1.0490	72.08	72.04	62
 $C_{12}H_{19}NO$	193.28	102-104 $^{\circ}$ / 0.08	1.5015	1.0317	55.24	54.97	60
 $C_{13}H_{21}NO$	207.31	102-106 $^{\circ}$ / 0.04	1.5042	1.0229	60.03	59.59	70

7,82663



TABLA I. - (Continuación)

	$C_{12}H_{19}NO_2$	209.28	122-1248/O.15	1-5055	1.0936	56.79	56.61	72
	$C_{13}H_{22}NO$	222.32	118-1228/O.15	1-5069	1.0364	53.82	63.52	60

282053



TABLA II.

$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Punto de fusión del clorhidrato - to.	A partir de	% Cl calc.	Fuente de fusión del bromoformiato.	A partir de	% Br calc.	% Br enc.
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ CH_3 \end{array}$	194.5-195.0 ^a	Eter/etanol.	17.40	249.0-249.5 ^a	Etanol	30.48	30.31
$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ C_2H_5 \end{array}$	143.0-144.0 ^a	Acetona	15.29	-	-	-	-
$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ C_3H_7 \end{array}$	150.5-151.5 ^a	Eter/isopropanol.	13.64	-	-	-	-
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ \text{Ciclohexano} \end{array}$	137.5-139.0 ^a	Eter/acetona.	13.04	194.0-195.0 ^a	Isopropanol/ Eter diisopro- pilico.	24.19	24.46
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ CH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	177.5-178.5 ^a	Eter/etanol.	12.67	108.5-109.5 ^a	Acetato de etil- o /etanol.	23.62	23.51
$\begin{array}{c} \text{Ciclohexano} \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \end{array}$	191.5-192.0 ^a	Eter/etanol.	15.43	203.0-213.5 ^a	n-propanol	27.72	28.02
$\begin{array}{c} \text{Ciclohexano} \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \end{array}$	201.5-202 ^a	Eter/etanol.	14.54	255.5-256.10 ^a	n-propanol.	26.43	26.66

282603

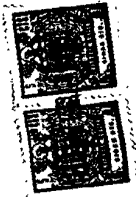




TABLA II.
(Continuación)

	194.0-194.5s Eter/atanol.	14.42			
	202.0-202.5s Acetona/atanol.	24.01			
	225.5-226.0s n-propanol	14.63	26.26	26.24	
	259.5-260.5s Isopropanol- metanol.	23.28	25.19	25.60	

732663