



REG. S. INTEL. PROP. INT.

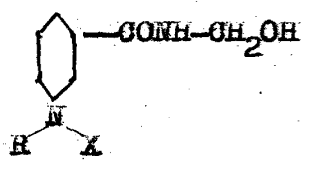
193862

193862

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención por 20 años,
 a nombre de:
 CILAG SOCIÉTÉ ANONYME, residente en Schaff-
 hausen, Hochstrasse 209 (Suiza), por: "PRO-
 CEDIIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS AL-
 COHOLES".

Según hemos descubierto, la N-oximetilamida del ácido nico-
 tínico posee una buena acción terapéutica en las infecciones de
 las vías biliares y del conducto intestinal.

En efecto, se ha observado que por la cuaternización del ni-
 5 trógeno anular de la amida del ácido N-oximetilnicotínico puede
 lograrse una potenciación del efecto de esta combinación. El obje-
 to del invento es una serie de nuevas combinaciones terapéutica-
 mente muy valiosas de la fórmula general



10

en que R es un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, carbaleoxi-
 alquilo, carbamidalquilo, ácido sulfonalquilo, ácido fosfonalquilo,
 con 20 átomos de carbono como máximo, y X un átomo de halógeno, un
 grupo de alquilsulfonato, o de alcoxisulfonato con 6 átomos de

15

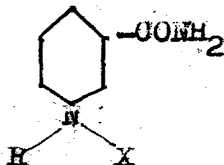
carbono como máximo.

Estos alcoholes, como ya se ha indicado poseen sobresalien-



tes propiedades germinicidas y se han de emplear como remedios te-
rapeúticos químicos y como productos intermedios.

El procedimiento se refiere también a dos procedimientos muy
20 convenientes para preparar las nuevas combinaciones de la fórmula
indicada. El primero se caracteriza porque se hace actuar formal-
dehido sobre combinaciones de la fórmula general



25 en que R y X tienen el significado ya definido. El formaldehido
puede también emplearse en forma de sus polímeros, trímeros, ace-
tales, etc. La reacción recíproca de los dos materiales de parti-
da se realiza preferentemente en un disolvente.

El segundo procedimiento para preparar las nuevas combina-
30 ciones se caracteriza porque sobre la N-oximetilamida del ácido
nicotínico se hacen actuar combinaciones de la fórmula



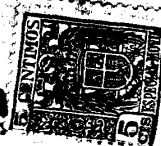
en que R representa un grupo alquilo, de ácido sulfonalquilo, áci-
do fosfonalquilo con 20 átomos de carbono como máximo, y X un áto-
35 mo de halógeno, un grupo alquilsulfonato o alcoxisulfonato con 6
átomos de carbono como máximo. Las reacciones pueden verificarse
en presencia o ausencia de disolventes.

Ejemplo 1:

16 g de amida del ácido N₁-clorometil-nicotínico se suspen-
40 den en 200 cm³ de etanol y se tratan con 10 cm³ de una disolución
neutralizada al 35% de formaldehido. Se calienta durante una hora
al baño maria y luego se deja enfriar. La disolución clara en ca-
liente separa en frío cristales incoloros al agregar acetona, los
cuales se recristalizan de nuevo en etanol-acetona. Así se obtiene
45 la amida del ácido N₁-clorometil-N-oximetilnicotínico en copitos
finos cristalinos con punto de fusión de 160-161°.

193862

= 3 =



El rendimiento ponderal es de 14 g y corresponde a un rendimiento de 69% del teórico. La combinación es muy soluble en agua y alcohol y poco soluble en éter, acetona y dioxano.

50 Ejemplo 2:

43,7 g de amida del ácido N-oximetilnicotínico se suspenden en 500 cm³ de dioxano y se agitan durante 25 horas en el autoclave con 60 g de cloruro de metilo a 100-120°.

Después de enfriar, se separa por aspiración la masa cristalizada de la disolución y se lava con dioxano y éter. Después de reprecipitar del alcohol-acetona, se obtienen 45,1 g de la amida del ácido N₁-clorometil-N-oximetilnicotínico que funde a 160-161°, lo que corresponde a un rendimiento de 78% del teórico. La nueva combinación es muy soluble en agua y alcohol y poco soluble en éter, acetona y dioxano.

60 Ejemplo 3:

17,2 g de amida del ácido N₁-cloretil-nicotínico se dispersan finamente en 180 cm³ de etanol y se tratan con 11 cm³ de una disolución neutralizada al 33% de formaldehído. Se mantiene al bajo maría durante una hora a 40° y luego se enfría. Los cristales separados se recrystalizan en etanol-agua. Así se obtiene la amida del ácido N₁-cloretil-N-oximetilnicotínico que funde a 165-166°, en una cantidad de 14,5 g, como cristales incoloros. El peso corresponde a un rendimiento del 74% del teórico. La nueva combinación se disuelve bien en metanol y etanol, y menos en acetona y dioxano.

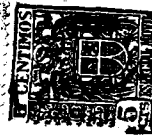
70 Ejemplo 4:

15,2 g de amida del ácido oximetilnicotínico se disuelven en 200 cm³ de etanol y durante 16 horas se agitan con 25 g de cloruro de etilo en el autoclave a 100-110°.

Después de enfriar se trata cuidadosamente con agua hasta el enturbiamiento, se calienta a 60° y se trata con carbón. Del filtrado se separan al enfriar finas agujas cristalinas. Trabajando las aguas madres se obtienen otras cantidades de la amida del ácido

= 4 =

193862



N_1 -cloretil- N -oximetilnicotínico, que funde a 165-166°. Así de la
85 primera y segunda cristalización se obtienen 16,7 g de la nueva
combinación, lo que corresponde a un rendimiento del 87% del teó-
rico. La nueva combinación se disuelve bien en metanol y etanol,
y menos en acetona y dioxano.

Ejemplo 5:

90 Una suspensión de 35 g de amida del ácido N_1 -bromocetilnico-
tínico en 200 cm³ de etanol se trata con 11,2 cm³ de una disolución
neutralizada al 40% de formaldehído. La mezcla se calienta a 30°,
con lo que en breve tiempo se disuelve. Después de un reposo de
95 media hora a 30°, se deja enfriar la disolución, con lo que se se-
paran cristalizados 25 g de la amida del ácido N_1 -bromocetil- N -
oximetil-nicotínico. Por recristalización en alcohol puede purifi-
carse fácilmente la amida. Funde a 219-220° con descomposición y
se disuelve bien en agua caliente y en los demás disolventes orgá-
nicos usuales en caliente.

100 Ejemplo 6:

50 g de amida del ácido N -oximetilnicotínico se calientan en
autoclave durante 31 horas a 100-110° con 600 cm³ de dioxano y 120
g de bromuro de n -cetilo. Después de enfriar se decanta el disol-
vente y el residuo parcialmente cristalino se reprecipita de eta-
105 nol y ester acético. Se obtienen 122 g de amida del ácido N_1 -bromo-
cetil- N -oximetil-nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento
de 78,9% del teórico. La nueva combinación funde a 219-220° y se
disuelve bien en caliente en los disolventes orgánicos usuales.
Puede purificarse bien por recristalización en etanol.

110 Ejemplo 7:

50 g de amida del ácido N_1 -metanosulfonato-octil-nicotínico
con punto de fusión 129-130° se disuelven con 12 cm³ de una diso-
lución al 39% neutralizada de formaldehído en 500 cm³ de etanol, y
se calientan durante una hora a 60°. Luego la disolución se evapo-
115 ra al vacío a 30° hasta sequedad. El residuo cristalino ligeramen-

193862

-- 5 --



te coloreado de amarillo se disuelve en etanol absoluto, se trata la disolución con carbón y el filtrado se precipita con éter. La amida del ácido N-metanosulfonato-octil-N-oximetilnicotínico se obtiene en finos cristales blancos que funden a 98°. Su peso es de 120 32,5 g y corresponde a un rendimiento de 59% del teórico. La nueva combinación se disuelve bien en agua, etanol y cloroformo y es insoluble en éter, éter de petróleo y benzol.

Ejemplo 8:

15 g de amida del ácido N-oximetilnicotínico se calientan a 125 100° durante 12 horas y agitando, en una disolución de 50 g de metanosulfonato de octilo en 150 cm³ de dioxano. Luego se evapora la disolución al vacío a 30° hasta consistencia espesa y después se extrae algunas veces con éter de petróleo para eliminar el exceso de metanosulfonato de octilo. El residuo se descompone en una masa 130 pulverulenta, que puede reprecipitarse fácilmente de etanol absoluto con éter. Así se obtienen 22 g de la amida del ácido N₁-metanesulfonato-octil-N-oximetilnicotínico, como cristales incoloros, que funden a 98°. El peso corresponde a un rendimiento de 61% del teórico. La nueva combinación se disuelve bien en agua, etanol y 135 cloroformo, pero es insoluble en éter, éter de petróleo y benzol.

Ejemplo 9.

22 g de amida del ácido N₁-cloro-carboximetil-nicotínico (preparado de modo análogo a B 23 2.608) se suspenden con 11 cm³ de una disolución neutralizada de formaldehído en 200 cm³ de etanol. El conjunto se calienta durante una hora a 50° y luego se deja enfriar lentamente. Ahora se trata con precaución con acetona y al iniciarse la cristalización, se coloca en el armario frigorífico. Después de algunos días se separan 18,3 g de la amida del ácido N₁-cloro-carboxi-metil-nicotínico, que funde a 120° con descomposición. El peso corresponde a un rendimiento de 63 % del teórico. 145 La nueva combinación se disuelve bien en agua y metanol y es poco soluble en acetona, éter y ester acético.



193862

Ejemplo 10:

38 g de amida del ácido N-oximetil-nicotínico se mezclan in-
150 timamente con 25,6 g de ácido cloracético y se calientan con pre-
caución hasta 100°. La mezcla funde dentro de 30 minutos formando
una masa clara. Ahora se enfría y la masa fundida después de pul-
verizarla se disuelve en etanol y se precipita con acetona. Se ob-
tienen 41 g de la amida del ácido N₁-cloro-carboxi-metil-N-oximetil-
155 nicotínico, que funde a 120° con descomposición. La nueva combina-
ción se disuelve bien en agua y metanol, pero es poco soluble en
acetona, éter y ester acético.

Ejemplo 11:

22 g de la amida del ácido N₁-cloro-carbamidometil-nicotínico
160 se calientan durante una hora a 40° con 10 cm³ de una disolución
neutralizada al 40% de formaldehído en 200 cm³ de etanol. Después
de enfriar se trata con acetona a gotas hasta comenzar la cristali-
zación y luego se coloca en hielo. Después de algún tiempo se sepa-
ran 19,8 g de la amida del ácido N₁-clorocarbamido-metil-N-oxime-
165 tilnicotínico, que funde a 125° con descomposición. El peso corres-
ponde a un rendimiento de 80% del teórico. La nueva combinación se
disuelve moderadamente en agua, fácilmente en etanol y metanol, y
muy poco en acetona.

Ejemplo 12:

170 38 g de amida del ácido N-oximetilnicotínico se mezclan con
24 g de cloracetamida y se calientan con precaución a 105°. La ma-
sa funde calentándose espontáneamente. Después de unos 30 minutos
la masa fundida queda homogénea. Ahora se enfría, pulveriza y se
reprecipita de etanol/acetona.

175 Así se obtienen 52 g de la amida del ácido N₁-clorocarbamido-
metil-N-oximetil-nicotínico, que funde a 126° con descomposición.
La cantidad obtenida corresponde a un rendimiento en peso de 84 %
del teórico.

La nueva combinación se disuelve moderadamente en agua, fá-



180 cilmente en etanol y metanol y muy poco en acetona. N 1

Ejemplo 1j:

500 g de amida del ácido N-oximetilnicotínico se calientan en autoclave de agitador durante 30 horas a 100-110° C con 98,4 g de bromuro de n-laurilo y 600 cm³ de dioxano. Después de enfriar 185 el producto cristalino se separa por aspiración, se lava de nuevo con un poco de dioxano y se reprecipita después de etanol y ester acético.

Se obtienen 91 g de amida del ácido N₁-bromododecil-N-oxime-tilnicotínico, lo que corresponde a un rendimiento de 68,5 % del 190 teórico. La nueva combinación funde a 140-145° y es fácilmente soluble en etanol, agua caliente y dioxano caliente, e insoluble en ester acético, éter y acetona.

De modo análogo pueden por actuación de formaldehído obtenerse:

195 a) de la amida del ácido N₁-cloro-fosfónico-metil-nicotínico la amida del ácido N₁-cloro-fosfónico-metil-N-oximetilnicotínico.

b) de la amida del ácido N₁-cloro-sulfónico-metil-nicotínico la amida del ácido N₁-clorosulfónico-metil-N-oximetil-nicotínico.

c) de la amida del ácido N₁-metanosulfonato-etil-nicotínico 200 la amida del ácido N₁-metanosulfonato-etil-N-oximetil-nicotínico.

d) de la amida del ácido N₁-metoxisulfonato-metil-nicotínico la amida del ácido N₁-metoxi-sulfonato-metil-N-oximetil-nicotínico.

Todas estas combinaciones antes indicadas pueden sin embargo obtenerse también de la amida del ácido N-oximetil-nicotínico y de 205 los siguientes componentes:

a) con ácido clorometilfosfónico (Helv. 32 p. 1175-86 (1949))

b) con ácido clorometilsulfónico.

c) con ester etílico del ácido metanosulfónico.

d) con sulfato de dimetilo.

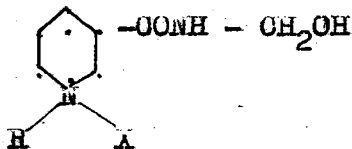


210

NOTA

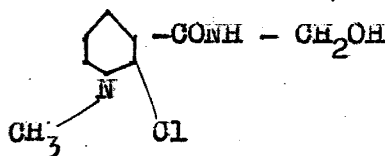
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Combinaciones químicas de la fórmula general

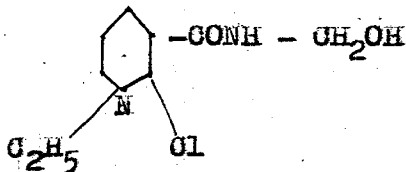


215 en la que R es un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, carboxialquilo, carbamidoalquilo, alquilsulfonato y un grupo de alquilsulfonato con 20 átomos de carbono como máximo, y X un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonato, alcoxisulfonato con 6 átomos de carbono como máximo.

220 2.- La combinación química de la fórmula

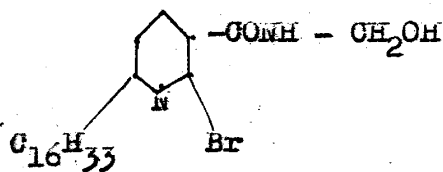


3.- La combinación química de la fórmula



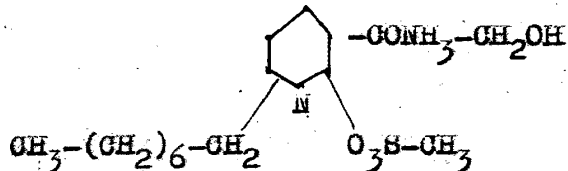
225

4.- La combinación química de la fórmula

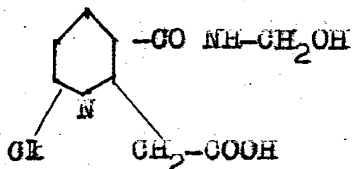


5.- La combinación química de la fórmula

230



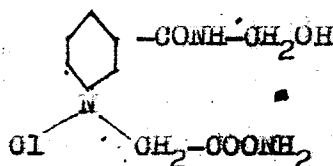
6.- La combinación química de la fórmula





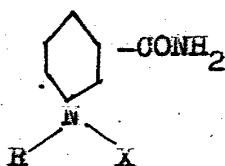
235

7.- La combinación química de la fórmula



193862

8.- Procedimiento para la obtención de nuevos alcoholes, caracterizado porque se hace actuar formaldehído, sustrímeros, polí-
 240 meros o acetales sobre combinaciones de la fórmula general,



en que R es un grupo alquilo, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, carbamidoalquilo, alquilsulfonato o alquilsosfonato con 20 átomos
 245 de carbono como máximo, y X es un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonato o alcoxisulfonato con 6 átomos de carbono como máximo.

9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 8, caracterizado porque sobre una amida del ácido N₁-halógenoalquil-nicotínico, cuyo grupo alquilo presenta cuando más 20 átomos de carbono,
 250 se hace actuar formaldehído..

10.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 9, caracterizado porque sobre amida del ácido N₁-clorometilnicotínico se hace actuar formaldehído, con lo cual se forma la amida del ácido N₁-clorometil-N-oximetil-nicotínico.

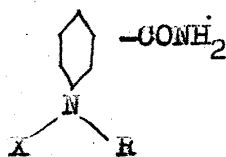
255 11.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 9, caracterizado porque sobre la amida del ácido N₁-cloretíl-nicotínico se hace actuar formaldehído, con lo que se forma la amida del ácido N₁-cloretíl-N-oximetil-nicotínico.

260 12.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 9, caracterizado porque sobre la amida del ácido N₁-bromocetil-nicotínico se hace actuar formaldehído, con lo que se forma la amida del ácido N₁-bromocetil-N-oximetil-nicotínico.

13.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 8, ca-



265 racterizado porque se hace actuar formaldehido sobre combinaciones de la fórmula

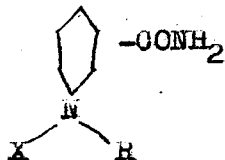


193862

270 en que R es un radical alquilo con 20 átomos de carbono como máximo, y X un grupo alquilsulfonato con 6 átomos de carbono como máximo.

14.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 15, caracterizado porque sobre la amida del ácido N₁-metanosulfonato-octil-nicotínico se hace actuar formaldehido, con lo que se forma la amida del ácido N₁-metanosulfonato-octil-N-oximetil-nicotínico.

15.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 8, caracterizado porque se hace actuar formaldehido sobre combinaciones de la fórmula



280 en que R es un grupo carboxialquilo, carbalcoxialquilo o carbamidialquilo, y X un átomo de halógeno.

16.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 15, caracterizado porque sobre la amida del ácido N₁-cloro-carboximetil-nicotínico se hace actuar formaldehido, con lo que se forma la amida del ácido N₁-cloro-carboximetil-N-oximetil-nicotínico.

17.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 15, caracterizado porque sobre la amida del ácido N₁-cloro-carbamidometil-nicotínico se hace actuar formaldehido, con lo que se forma la amida del ácido N₁-cloro-carbamidometil-N-oximetil-nicotínico.

18.- Procedimiento para la obtención de nuevos alcoholes, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetilnicotínico



se hacen actuar combinaciones de la fórmula

295



en que R es un grupo alquilo, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, carbamidoalquilo, alquilsulfonato o alquilsulfonato con 20 átomos de carbono como máximo y X un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonato, alcoxisulfonato con 6 átomos de carbono como máximo.

300

19.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 18, caracterizado porque sobre una amida del ácido N-oximetilnicotínico se hacen actuar combinaciones de la fórmula



305

en la que R es un grupo alquilo con 20 átomos de carbono como máximo y X un átomo de halógeno.

20.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 18 y 19, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetilnicotínico se hace actuar cloruro de metilo, con lo que se forma la amida del ácido N₁-clorometil-N-oximetilnicotínico.

310

21.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 18 y 19, caracterizado porque sobre una amida del ácido N-oximetilnicotínico se hace actuar cloruro de etilo, con lo que se forma la amida del ácido N₁-cloretil-N-oximetil-nicotínico.

315

22.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 18 y 19, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetil-nicotínico se hace actuar bromuro de cetilo, con lo que se forma la amida del ácido N₁-bromocetil-N-oximetil-nicotínico.

320

23.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 18, caracterizado porque sobre una amida del ácido N-oximetil-nicotínico se hace actuar una combinación de la fórmula



en que R es un radical alquilo con 20 átomos de carbono como máximo, y X un grupo alquilsulfonato con 6 átomos de carbono como máximo.

325

24.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 18 y 23, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetilnicotí-



nico se hace actuar el metanosulfonato de octilo, con lo que se forma la amida del ácido N₁-metanosulfonato-octil-N-oximetilnicotínico.

330 25.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 18, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetilnicotínico se hacen actuar combinaciones de la fórmula



335 en que R es un grupo carboxialquilo, carbalcoxialquilo o carbamidoalquilo con 20 átomos de carbono como máximo, y X un átomo de halógeno.

26.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 25, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetilnicotínico se hace actuar ácido cloroacético, con lo que se forma la amida del ácido N₁-clorocarboximetil-N-oximetilnicotínico.

340 27.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 25, caracterizado porque sobre la amida del ácido N-oximetilnicotínico se hace actuar cloracetamida, con lo que se forma la amida del ácido N₁-cloro-carbamidometil-N-oximetilnicotínico.

345 28.- Procedimiento para la obtención de nuevos alcoholes esencialmente como antes se ha descrito.

Esta patente recae sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ALCOHOLES", como queda descrito en la presente memoria y caracterizado en la anterior Nota.

Madrid, 11 de Julio de 1.950.