

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2800/ E.

201175



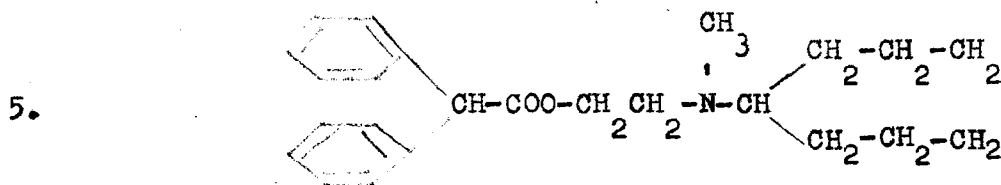
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

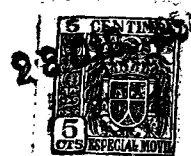
"Procedimiento para la obtención de un nuevo éster"

SOLICITANTE: C I B A Société Anonyme, domiciliada
en Basilea, Suiza.

Forma el objeto del presente invento la obtención del éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etilico del ácido difenilacético de la fórmula



10. y de sus sales. Este nuevo compuesto tiene efecto específicamente espasmolítico sobre los músculos lisos y puede aplicarse como espasmolítico, particularmente para estados espásticos de órganos vegetativos de músculos lisos, tales como , por



- ejemplo, de los vasos, del tracto estómago-intestinal, de la vesícula biliar y del sistema uro-genital. Y en esta ocasión conviene subrayar el hecho de que el nuevo compuesto actúa en este sentido en forma más específica que los ésteres conocidos comparables con el nuevo compuesto, por ejemplo, el
15. éster β -dietilaminoetílico del ácido difenilacético. Este hecho resultó tanto más sorprendente cuanto que no existe dicho efecto específico en los ésteres correspondientes, asimismo desconocidos, que poseen en lugar del radical de
20. cicloheptilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Comparado con dichos ésteres resulta todavía particularmente ventajoso que el nuevo éster solo muestra un escaso efecto parasimpático.
25. Se obtiene este nuevo éster, si se transforma el ácido difenilacético o sus derivados reactivos, de una manera por sí conocida, en el éster β -(N-cicloheptilometilamino)-etílico del ácido difenilacético y sus sales. Así se puede poner en reacción el ácido difenilacético o sus derivados reactivos, tales como sus halogenuros, ésteres y su
30. anhídrido, con la N-(β -oxi-etilo)-N-cicloheptilometilamina o sus sales. Además se puede hacer reaccionar el ácido difenilacético o sus sales sobre ésteres reactivos del aminoalcohol citado, particularmente de los ácidos halogenohídricos. También se puede proceder preparando del ácido difenilacético
35. aquel éster etílico que muestra en posición " β " un sustituyente susceptible de ser transformado en el grupo N-cicloheptilometilamínico, formando ulteriormente el grupo cicloheptilometilamino.

40. Según la forma de trabajo, se obtiene el nuevo compuesto como base o en forma de una sal. De la base libre

201175

- 3 -

se pueden obtener las sales de un modo usual, por ejemplo, de los ácidos halógenohídricos, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfocianhídrico, acético, propiónico, oxálico, malónico, succínico, málico, tártrico, benzóico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, benzolsulfónico o toluolsulfónico.

En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

111 partes en peso de ácido difenilacético, 73 partes en peso de potasa, 100 partes en peso de N-(β -cloro-etilo)-N-(ciclo-heptilo)-metilamina y 1000 partes vol. de éster etílico del ácido acético, se calientan, agitando durante 15 horas a 70° C. Después de enfriar se agrega ácido clorhídrico diluido hasta obtener una reacción ácida permanente, se separa la capa de éster etilacético, se vuelve la solución acuosa alcalina con potasa y se absorbe la base separada en éter. De dicha solución etérica se obtienen mediante secado, evaporación del éter y destilación del residuo, 168 partes en peso de éster β -(N-cicloheptilometilamino)-etílico del ácido difenilacético que hierve (presión 0'15 mm.) a 190-192° C. El oxalato, preparado en forma usual, funde a 149-150° C.

EJEMPLO 2.

21'2 partes en peso de ácido difenilacético, 19 partes en peso de N-(β -cloroetilo)-N-cicloheptilo-metilamina y 100 partes vol. de alcohol isopropílico se calientan durante 8 horas sobre el baño María. Una vez enfriado y adicionadas



100 partes vol. de éter abs., cristalizan 30 partes en peso de clorhidrato del éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etilico del ácido difenilacético que funde a 102-103° C.

EJEMPLO 3.

75. La solución de 23 partes en peso de cloruro del ácido difenilacético en 50 partes vol. de benzol abs., se agregan a gotas, agitando y refrigerando con hielo, a una solución de 17'1 partes en peso de N-(β -oxietilo)-N-cicloheptilo-metilamina en 100 partes vol. de benzol, hirviendo luego la mezcla durante 2 horas. Una vez evaporado el benzol, se disuelve el residuo en agua y se agita con éter. La solución acuosa separada se hace alcalina mediante potasa, se absorbe la base separada en éster acético y se seca. A esta solución se adicionan, removiendo y refrigerando, 9 partes
80. en peso de ácido metanosulfónico, cristalizando el metanosulfonato del éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etilico del ácido difenilacético, que funde a 110'5 -111° C.
85. EJEMPLO 4.

90. 2 partes en peso de sodio se disuelven en 200 partes en peso de N-(β -oxietilo)-N-cicloheptilo-metilamina, agregando 50'2 partes en peso de éster metílico del ácido difenilacético. Esta mezcla se hierve, a unos 5 mm. Hg. durante 3 horas al refrigerador de reflujo. Una vez enfriado, se agrega ácido clorhídrico diluido hasta la reacción ácida permanente y luego se adiciona éster acético. Después de agitar, se elabora
95. de acuerdo con el ejemplo 1. Se obtienen 36'5 partes en peso del éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etilico del ácido difenilacético antes descrito. Estas se disuelven en 100 partes vol. de éster etilacético, agregando una solución
100. de 10'4 partes en peso de ácido malónico en 300 partes vol.

201175



de éster etilacético, cristalizando el malonato del éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etílico del ácido difenilacético, que funde a 116-117° C.

EJEMPLO 5.

105. 23 partes en peso de cloruro del ácido difenilacético se ponen en reacción con 8 partes en peso de clorhidrina de etileno, en presencia de piridina. Una vez terminada la reacción se agita con éter y agua, se seca la solución etérica, se evapora el disolvente y se fracciona el residuo en el vacío. El éster β -cloretílico del ácido difenilacético hierve a 130-135° C, a una presión de 0'01 mm.
110. 27 partes en peso de este compuesto se ponen en reacción, al calor, con 25 partes en peso de N-cicloheptilometilamina, se agita después de terminar la reacción, con éter y agua y se obtiene de la solución etérica, después de evaporar el disolvente, el éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etílico, descrito en los ejemplos 1 y 4.
115. En lugar de clorhidrina de etileno podrán también emplearse otras halogenohidrinas de etileno, tal como, por ejemplo, bromhidrina de etileno. Para preparar el éster halógenoetílico utilizado como producto intermedio, puede procederse también, por ejemplo poniendo en reacción una sal alcalina del ácido difenilacético con un dihalogenuro de etileno, por ejemplo, clorobromuro de etileno, bromuro de etileno o yoduro de etileno, o bien haciendo reaccionar con la misma una halógenohidrina de etileno y tratando el éster oxietílico así obtenido, por ejemplo, con cloruro tionílico.
120. 125.

N O T A

130. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

201,175

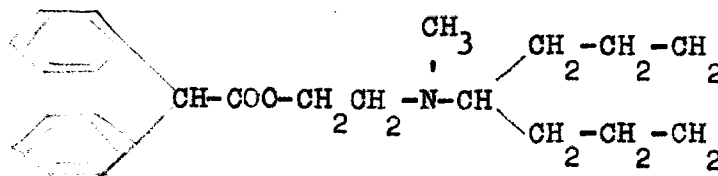
- 6 - 201175



135. constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 19 de enero de 1951, nº 64040, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de un nuevo éster"; caracterizándose por lo siguiente:

140. 1ª.= Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, caracterizado porque se transforma el ácido difenilacético o sus derivados reactivos en el éster β -(N-cicloheptilo-metilamino)-etílico del ácido difenilacético, de la fórmula

145.



y sus sales.

150. 2ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque de acuerdo con el modo de trabajar se obtiene el nuevo compuesto como base o en forma de una sal, pudiendo obtenerse de la base libre las sales de los diferentes ácidos.

155. 3ª.= Procedimiento para la obtención de un nuevo éster; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 de diciembre de 1951.
C I B A, Société Anonyme.
P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET