

206262

P.- 10.514.-

13 NOV.



1952

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

13 NOV. 1952

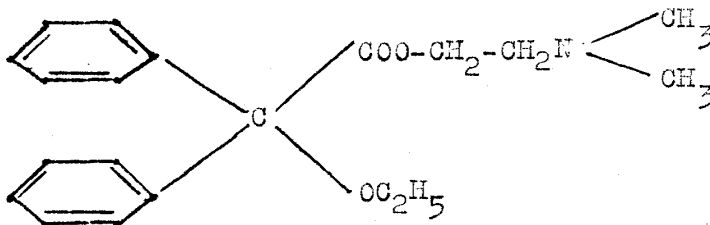
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHLINGER SOHN, entidad alemana, establecida en Ingelheim (Rin), Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN
ANALGESICO DE ACCION CENTRAL".

El presente invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de un analgésico de acción central, a saber, el compuesto ester α, α -difeníl- α -ácido etoxiacético- β' -dimetilaminoetanólico, de la fórmula:

5





V. 1952

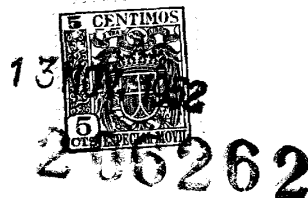
2 06262

De acuerdo con el invento se obtiene este nuevo compuesto, esterificando el grupo hidroxilo del ácido bencílico, respectivamente sus derivados funcionales, con alcohol etílico, y esterificando el grupo carboxilo con dimetilaminoetanol.

La esterificación del grupo hidroxilo puede realizarse antes o después de la esterificación del grupo carboxilo.

Al llevar a la práctica el procedimiento de acuerdo con el invento, se utilizan los métodos de esterificación corrientes. La transformación de ácido y de alcohol amínico puede realizarse por ejemplo con o sin catalizadores. Si así se desea, puede eliminarse el agua formada mediante destilación azeotrópica. En lugar del ácido, puede transformarse también el cloruro del ácido con el alcohol amínico, dado el caso, en presencia de bases orgánicas, o con sus alcoholato alcalino. Puede llevarse además a reacción una sal del ácido bencílico, especialmente una sal alcalina, con un éster de un ácido mineral del alcohol amínico, pudiéndose realizar la transformación en disolventes libres de hidroxilo, añadiéndose carbonatos alcalinos anhidros. Finalmente pueden ser empleados también los procedimientos corrientes de cambio de la esterificación.

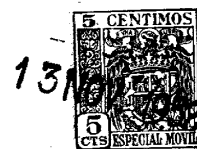
También la esterificación del grupo hidroxilo se efectúa según los métodos corrientes. El ácido bencílico o un derivado carboxílico del mismo, puede transformarse en el alcoholato correspondiente, por ejemplo con metales al-



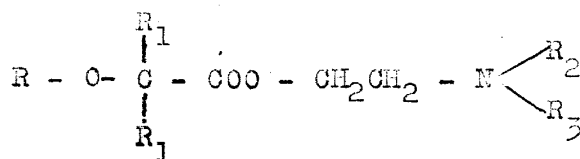
calinos o alcalino-térceos, o bien con sus alcoholatos o amil-
las, o con compuestos organo-metálicos, transformándose a
continuación con el componente de esterificación halógeno
substituido. Se puede, no obstante, partir también del áci-
do difenilclorouacético, respectivamente de sus derivados car-
boxílicos, y transformarlos con alcohol etílico solamente,
o con etilatos, dado el caso en presencia de materias fijado-
ras del oxígeno, tales como carbonatos de metales monova-
lentes o bivalentes, o piridina.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento pue-
de realizarse también de tal modo, que durante la esterifi-
cación del grupo carboxílico se efectúe la introducción del
grupo nitrógeno sólo después de terminada la reacción por
permutación de halógeno en el cuerpo que sirve para la es-
terificación, o por adición o por otros procedimientos co-
15 nocidos. Es igualmente posible esterificar el grupo car-
boxílico con aminoetanol o uno de sus ésteres reactivos (por
ejemplo cloruro, éster sulfúrico, etc.), metilando o conti-
nuación el grupo amino primario.

20 El nuevo compuesto obtenido de acuerdo con el
procedimiento según el invento, es de gran interés farmaco-
lógico y terapéutico. Junto a una notable acción anestési-
ca local, ofrece una sobresaliente acción analgésica central,
sin paralización de la respiración y amplia atoxicidad. En
25 la memoria de la patente suiza 262.431 se ha descrito cier-
tamente un procedimiento para la obtención de compuestos de
la fórmula



206262



(R significa un resto alcohólico, R₂ y R₃ senios restos ali-
fáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, y R₁ sen-
5 los anillos fenílicos, substituídos o sin substituir), de
los que se informa poseen acción espasmolítica. No obstan-
te, y a pesar de que el compuesto según el invento cae den-
tro de la fórmula general de los compuestos descritos en la
memoria de la patente citada, no se desprende de dicha paten-
10 te, que un compuesto en el cual sean R = C₂H₅, R₁ = fenilo
y R₂ y R₃ = metilo, tenga una importancia especial, y mucho
menos una acción analgésica central. En un trabajo cientí-
fico (véase Helv.Chim.Acta 34, pág. 373 y siguientes (1951),
que se ocupa de los compuestos descritos en la memoria de la
15 patente suiza 262.431, se ha investigado un gran número de
compuestos, que caen dentro de la fórmula general indicada
en la citada memoria de la patente suiza. El compuesto de
acuerdo con el invento, no obstante, no parece haber sido
investigado ni producido, y del resultado de las investiga-
20 ciones de las sustancias examinadas se desprende, que su
efecto como espasmolíticos queda dentro del marco de la ac-
tividad de los preparados conocidos.

Debe desde luego considerarse como sorprendien-
te, que el ester α, α -difenil- α -ácido etóxiacético- β' -
25 dimetilaminoetanólico, se comporte excepcionalmente frente
a sus homólogos y posea una inesperada acción analgésica



13

206262

central. Especialmente interesante es su amplia atoxicidad. La dosis letal (L D 50) para ratones blancos asciende por vía subcutánea 200 mg/kg y por vía peroral, 650 mg/kg. En los éteres homólogos, por el contrario, que en lugar del grupo etoxi llevan el grupo metoxi, propoxi, isopropoxi o n-butíloxi, se comprueba un fuerte descenso de efectividad. Estas sustancias no poseen acción anestésica local alguna, y mucho menos, acción analgésica central. También una variación de los restos metílicos unidos al nitrógeno, por ejemplo su substitución por grupos etílicos, tiene por consecuencia un fuerte descenso de la actividad. La sustancia de acuerdo con el invento, en lo que respecta a su comportamiento farmacológico, se sale por completo de lo corriente en los compuestos conocidos de constitución análoga.

Ilustraremos a continuación más detalladamente la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, sirviéndonos para ello de dos ejemplos de realización. Para ello hemos descrito dos formas de trabajo especialmente ventajosas.

En el ejemplo primero se parte del ácido libre, esterificándose éste y esterificándose a continuación con un resto básico. En el ejemplo segundo se ha descrito otra forma de trabajo ventajosa, en la cual se parte del ester básico del ácido difenilcloroacético, que puede esterificarse con etanol en presencia de carbonato cálcico. Es evidente, que ambas formas de trabajo difieren del procedimiento de la pa-



13 NOV 1962

206262

tente suiza 262.431, por poderse ahorrar así la esterificación primera del ácido difenil-halogenoacético y su saponificación posterior.

Ejemplo 1

5 En 450 cm³ de etanol absoluto se disolvieron 23 g. de sodio y calentándose al baño de maría con 123 g. (1/2 mol) de ácido difenilcloroacético (ó ácido difenilbromoacético) durante 1/2 hora y extrayendo el alcohol mediante destilación, últimamente al vacío. El residuo disuelto en agua, 10 fué esterificado, después acidulado y nuevamente esterificado. El residuo etéreo, unos 100 g, fué cristalizado de nuevo, y todavía no absolutamente puro analíticamente, se siguió tratando con el F. = 110 - 111° (Lit. aprox. 114°).

 25 g. del ácido etileterbenzílico fueron cocidos 15 dos al baño de maría durante 24 horas en 100 cm³ de acetona con 20 g. de carbonato potásico y 15 g. de cloroetilidimetilamina. La acetona fué extraída mediante destilación, distribuyéndose el residuo entre éter y agua, esterificándose nuevamente la solución alcalina y extrayéndose el éter 20 con ácido clorhídrico-2-N- hasta reacción ácida al rojo congo. La solución ácida fué desecada en el vacío y el residuo, hidrocloreuro de ester de ácido benzílico-etiléter- β -dimetilaminocético, cristalizado nuevamente desde etanol. F. = 155 - 160° (35% de la teoría).

25 Ejemplo 2

 35,5 g. (1/10 de mol) de hidrocloreuro del ester de ácido difenilcloroacético- β -dimetilaminocético, fueron

13 NOV.



206262

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100

líquidos en 400 cm³ de etanol absoluto y junto con 20 g. (2/10 mol) de carbonato cálcico y removidos a reflujo durante 24 horas al baño de maría hirviente. Se absorbieron las sales, se extrajo el alcohol mediante destilación (últimamente en el vacío), y se distribuyó el residuo entre una solución de soda-2-N y éter. El éter fué extraído con ácido clorhídrico-2-N hasta reacción ácida al rojo congo, desecándose esta solución en el vacío. Después de la nueva cristalización desde etanol, el rendimiento de un 70,5 de rendimiento teórico. F. = 166 - 167°.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, el 14 de Noviembre de 1951, bajo el número B. 17.605 IVc/12q, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

15

---- N O T A ----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención



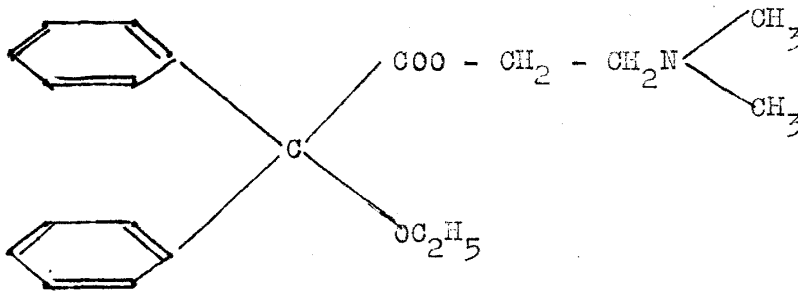
31 DIC

206262

en España, con los siguientes:

1º. Un procedimiento para la fabricación de un analgésico de acción central, a saber, el éster α, α -difeníl- α -ácido etoxiacético- β' -dimetilamino-etanolico, de la fórmula:

5



10 caracterizado por esterificarse el ácido benzoico, respectivamente sus derivados funcionales, en el grupo hidróxilo con alcohol etílico, y por esterificarse en el grupo carboxilo con dimetilaminoetanol, realizándose la esterificación y la esterificación de acuerdo con los métodos corrientes.

15

2º. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por realizarse la esterificación del grupo hidroxilo antes o después de la esterificación del grupo carboxilo.

20

3º. Un procedimiento para la fabricación de un analgésico de acción central.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid

31 DIC. 1952

P. A.

Alberto de Elzaburu

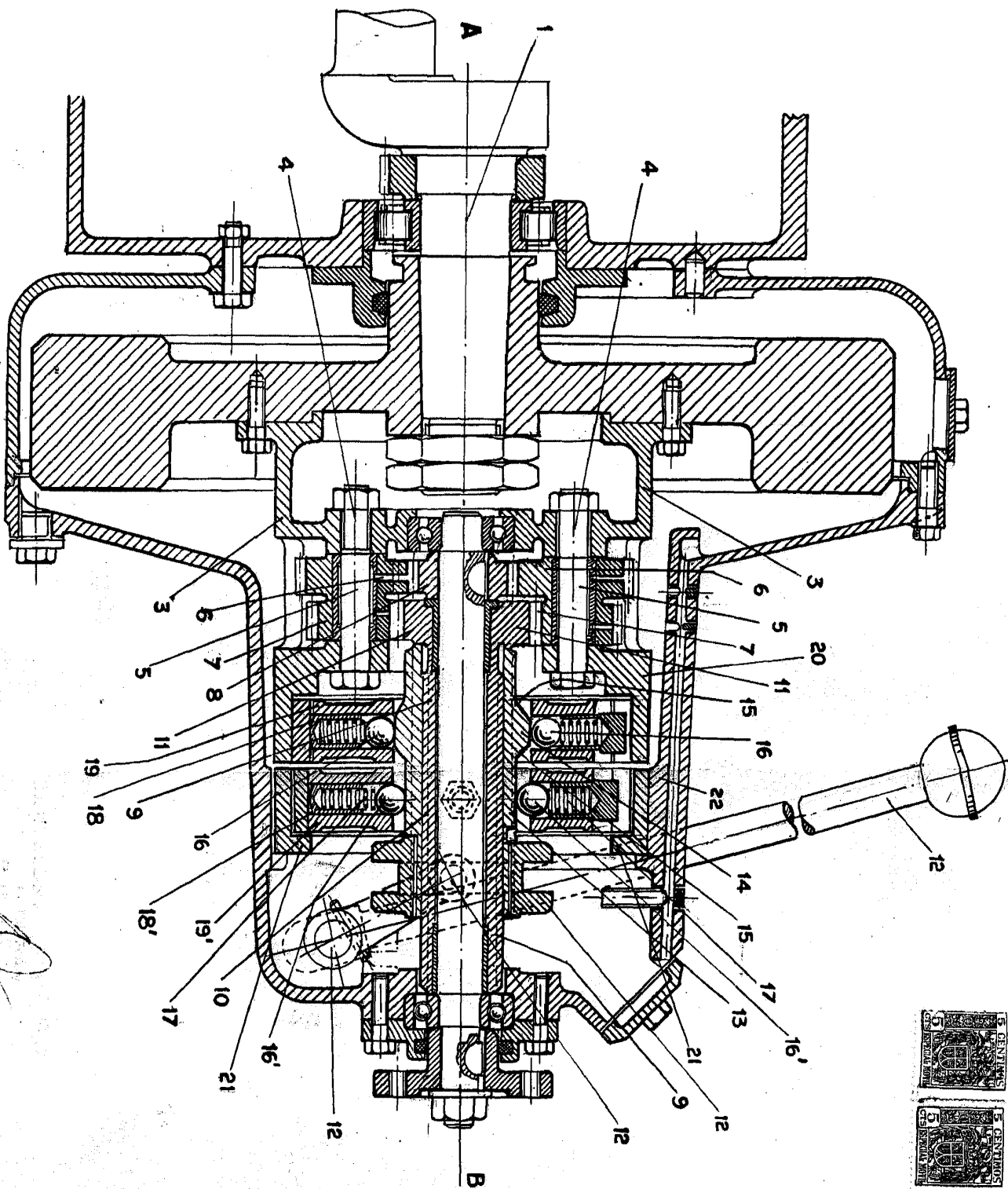
Por Poder

D. JUAN MATAZAS AYMA

206264

NOVA UNICA

100003



Handwritten mark or signature.