

227 383

P - 14.554.

REHECHA I

227383

1 AGO. 1955



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN, entidad alemana, establecida en Ingelheim am Rhein, Alemania, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS CUATERNARIOS DE ESTERES AMINOALCOHILICOS DE ACIDOS ORGANICOS".

En la Patente 220.455 se ha descrito un procedimiento de preparación de tropeínas cuaternarias, en el que el resto alquilo introducido para la cuaternización de la correspondiente tropeína comprende 7 - 12 átomos de carbono.

De acuerdo con el presente invento se preparan



7 AGO. 1955

227583

ahora de modo totalmente general, compuestos cuaternarios de esteres aminoalquílicos de ácidos orgánicos, que poseen en el átomo de nitrógeno cuaternario un grupo alquilo con 6-12 átomos de carbono.

5 Es sabido, que entre los esteres de ácidos orgánicos con aminoalcanoles con grupo amino terciario, se encuentran espasmolíticos activos. La acción espasmolítica de todas estas sustancias está acompañada de efectos secundarios, que entorpecen su utilización farmacéutica y la limitan a la administración de dosis pequeñas. Tales acciones secundarias desfavorables son, entre otras, la disminución de la secreción salivar, con lo que se produce una sensación de sed o de sequedad, midriasis, una aceleración del pulso generalmente fuerte y un descenso desfavorable de la presión sanguínea.

10

15

Es sabido, además que la acción espasmolítica puede elevarse todavía introduciendo un resto que produzca cuaternización en el grupo amínico del espasmolítico, si bien los efectos secundarios desfavorables sufren asimismo una elevación. En la práctica médica se han introducido solamente aquellos compuestos cuaternarios de estos esteres aminoalquílicos, en los que el resto alquilo procedente del halogenuro o sulfato de alquilo utilizado para la cuaternización, es un grupo de bajo peso molecular, preferentemente el grupo metilo.

20

25

La causa de ello se comprobó variando sistemáticamente la longitud de la cadena del grupo alquilo que pro-



227383

duce la cuaternización e investigando la actividad y efectos secundarios correspondientes en el espasmolítico obtenido. Con esto se comprobó que, en todos los casos, después de un ascenso eventual de todos los efectos con la introducción del grupo metilo, tiene lugar un marcado decrecimiento de la actividad y efectos secundarios al introducir restos mayores, con lo que dichas sustancias resultan inadecuadas para una utilización práctica. Esta disminución de todos los efectos continúa al crecer el número de átomos de carbono del grupo alquilo introducido, hasta unos 5 átomos de carbono.

De manera sorprendente se encontró, sin embargo, que introduciendo grupos alquilo todavía mayores, la acción espasmolítica de todas las sustancias ensayadas experimentaba un nuevo ascenso, parcialmente superior al efecto espasmolítico de las sales cuaternarias metílicas, mientras que los efectos secundarios desfavorables continuaban en los valores bajos, que habían alcanzado al aumentar el número de átomos de carbono del resto, o incluso descendían todavía más.

Estas relaciones se aclaran en la representación gráfica adjunta. En ella se representan los valores de la espasmolisis obtenidos con los correspondientes bromuros de amonio cuaternarios de los esteres β -dimetilaminoetílicos del ácido bencílico (Curva 1) y de los esteres β -dietilaminotílicos del ácido difenilacético (Curva 2) (intestino aislado frente acetilcolina, línea continua) y el efecto sobre las pupilas por inyección subcutánea (línea de trazos) en comparación con el número de átomos de carbono del



227383

5 grupo alquilo que produce la cuaternización. Para los datos indicados en la representación se ha elegido como sistema de referencia el efecto espasmolítico y midriático de la atropina (=1). El signo \downarrow significa menos que...; el valor exacto no puede determinarse a causa del límite de solubilidad.

Ambos pares de curvas indican claramente la sorprendente discrepancia entre la acción espasmolítica y los efectos secundarios.

10 En todos los esteres aminoalquílicos de ácidos orgánicos ensayados se encontraron curvas análogas a las así obtenidas. De esto se deduce, que el efecto producido por la cuaternización de espasmolíticos conocidos, o esteres no utilizados hasta ahora como espasmolíticos, con agentes de alcoholación de determinado tamaño del resto alquilo, es un fenómeno de validez general. De acuerdo con el invento 15 es, por tanto, posible la preparación de espasmolíticos que estén prácticamente libres de los efectos secundarios desfavorables.

20 El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos cuaternarios de esteres aminoalquílicos de ácidos orgánicos, en el que se hacen reaccionar en la forma conocida esteres aminoalquílicos terciarios de ácidos orgánicos con agentes de alcoholación, como halogenuros de alcoholilo o sulfatos de alcoholilo, cuyos res- 25 tos alquilo comprenden 6-12 átomos de carbono.

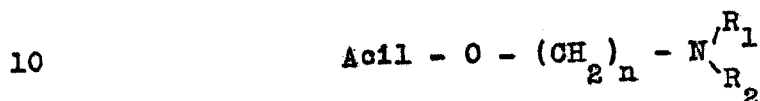
Los compuestos de acuerdo con este invento



227383

5 pueden prepararse también por reacción entre aminas terciarias, que contengan un resto alquilo de 6-12 átomos de carbono, con agentes de alcoholación, como halogenuros de alquilo o sulfatos de alquilo, que tengan un grupo hidroxilo en posición ω esterificado con un ácido orgánico.

Como productos de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con el invento pueden tenerse en cuenta por ejemplo compuestos de la fórmula general siguiente:



15 En esta fórmula Acil representa un resto ácido cualquiera alifático aromático o heterocíclico, R_1 y R_2 representan restos alquilo de bajo peso molecular, o forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, como piperina o morfolina, y n representa 2 ó 3.

Además, pueden utilizarse compuestos en los que el átomo de nitrógeno pertenezca a dos anillos distintos como ocurre en las tropeónas, como por ejemplo el ester del alcohol correspondiente a la pseudo-pelletierina.

20 La cuaternización de los esteres aminoalquílicos terciarios de ácidos orgánicos puede llevarse a cabo en las condiciones usuales de una cuaternización. Se opera convenientemente con calefacción suave y tiempos más prolongados. Por ejemplo, se puede calentar desde algunas
25 horas hasta dos semanas a unos 60° o dejar estar en reposo



227383

a 20° desde unos días hasta algunos meses. También se puede utilizar un disolvente, siendo favorable de fuerte carácter polar, p. ej., acetonitrilo. Los ejemplos siguientes aclararán más estas reacciones.

5 Ejemplo 1

150 g (1/2 mol) de ester β -dimetil-aminoetílico del ácido benzoílico se disolvieron en caliente en 750 c.c. de acetonitrilo y se añadieron 200 g (1,04 moles) de bromuro de octilo. La solución se mantiene 10 días a 60°, destilando entonces el acetonitrilo y el exceso de bromuro de octilo en baño maría a la trompa de agua. El residuo se recristaliza de acetona. Se obtienen 216 g de bromuro del ester β -(octil-dimetilamoni)etílico del ácido benzoílico (87,5% del teórico). Para liberarlo completamente del bromuro de octilo se repitió la recristalización de acetona. P.F. = 115°.

El cloruro del ester β -(octil-dimetilamoni)-etílico del ácido benzoílico se preparó como el bromuro, aunque con la diferencia de que se emplearon dos moles de cloruro de octilo en la operación. La duración de la reacción fué de un mes a 60-65°. Rendimiento 64%. El producto tenía, después de recristalizar acetona, un punto de fusión de 133°.

Ejemplo 2

25 33 g (1/10 de mol) de ester β -dietilaminoetílico del ácido benzoílico se mantienen durante 9 días a 60° en 50 c.c. de acetonitrilo con 38,6 g (2/10 de mol) de bromuro de octilo. Se evaporó a seque-



227383

dad en vacío, se disolvió el residuo en etanol y se precipitó por éter. Se recrystalizó entonces de acetona: 32 g de bromuro del ester β -(Octildietilamonio)-etílico del ácido del ácido benéfico (62% del teórico) P.F. = 144-145°.

5

Ejemplo 3

10 g de (0,0315 moles) de ester de α -piperidil-(1)-fenilacetato de β -dietilaminocetilo se disolvieron en 30 c.c. de acetonitrilo y 10 c.c. de cloroformo y se mantuvieron 14 días a 60° con 28 g de bromuro de decilo (0,127 moles). Después de destilar a vacío, se levigó el residuo en éter y los cristales se filtraron con succión. Rendimiento 13,2 g de bromuro bruto del ester β -(decildietilamonio) etílico del ácido piperidil-(1)-fenilacético, que para purificarlo se recrystalizó dos veces desde éter acético y dos veces desde ester acético con adición de acetona. P.F.= 129-130°.

10

15

20

Ejemplo 4

10,4 g (1/30 moles) de difenilacetato de β -dietilaminocetilo se disolvieron en 25 c.c. de acetonitrilo, se trataron con 13 g de bromuro de octilo (2/30 moles) y se mantuvieron 14 días a 60°. Después de separar el acetonitrilo y el bromuro de octilo en exceso en vacío al baño maría, cristaliza el residuo que se recrystalizó de ester acético% P.F.= 106-107°. Rendimiento 9,8 g (60,5%

25

227383

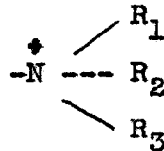


del teórico de bromuro del ester β -(octil-diethylamonio
 etílico del ácido defenilacético.

Además se obtuvieron, de acuerdo con el
 procedimiento de este invento, los siguientes compuestos.
 En estos ejemplos R_3 representa el resto alquilo con 6-12
 átomos de carbono; el anión es en todos los casos bromo;
 n (véase la fórmula de la página 5) = 2.

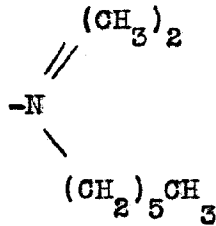
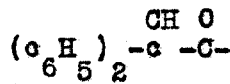
Ejemplo
 Núm.

Acilo



P.F.

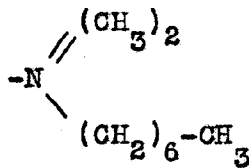
5



de acetona
 114-116^o

6

"



de ester acético
 121-122^o
 (desechado en vacío
 a 100^o + 2 H₂O)

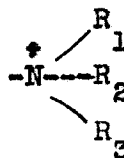


0.1038

227383

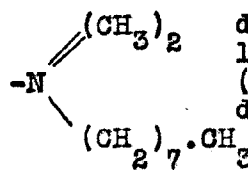
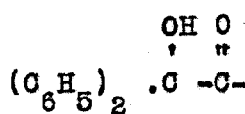
Ejemplo
Núm.

Acilo



P.F.

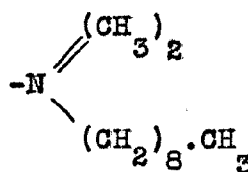
7



de ester acético
115
(+ 1 mol de agua
de cristalización)

8

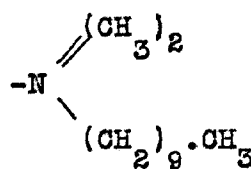
"



de ester acético
57-58°
(+ 2 mol de agua
de cristalización)

9

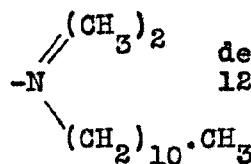
"



de etanol + éter
(desecado primero a
100° y después a 130°
120 - 124° + 1/2
mol. de agua de crist)

10

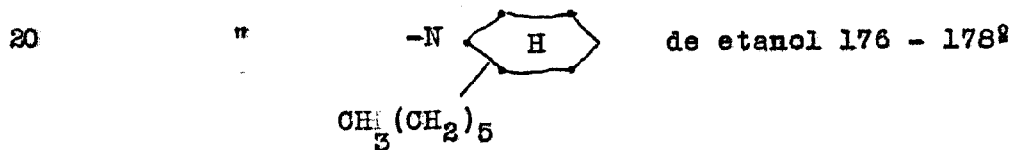
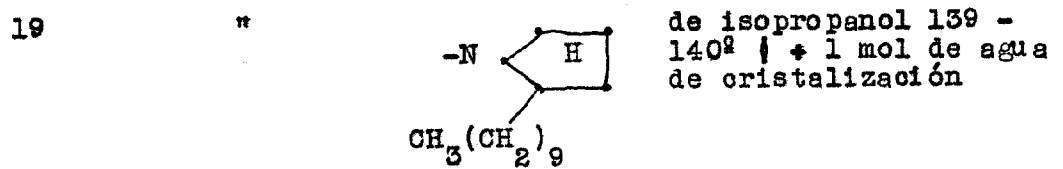
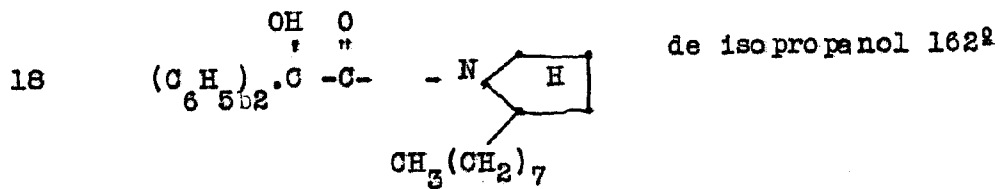
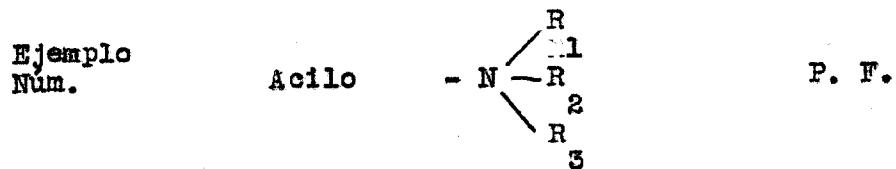
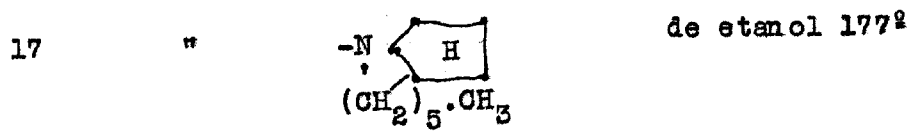
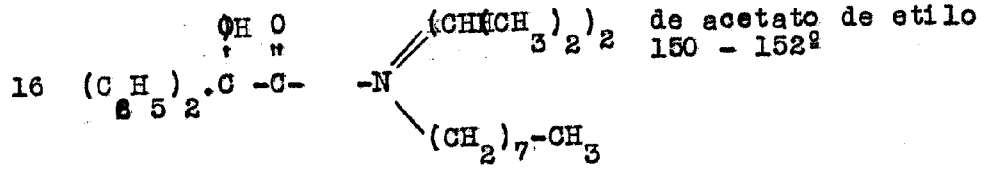
"



de isopropanol
123-124°.

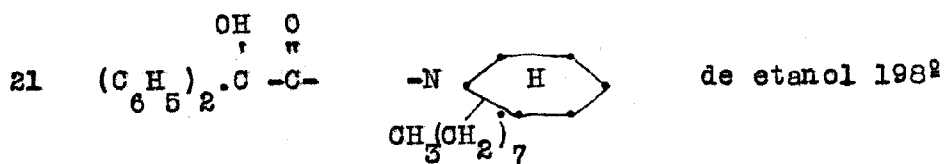


227383



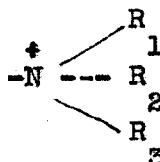


227383

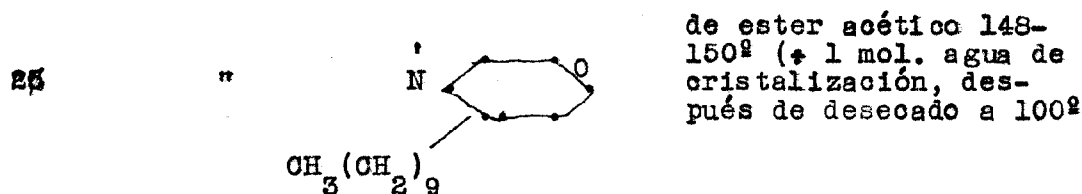
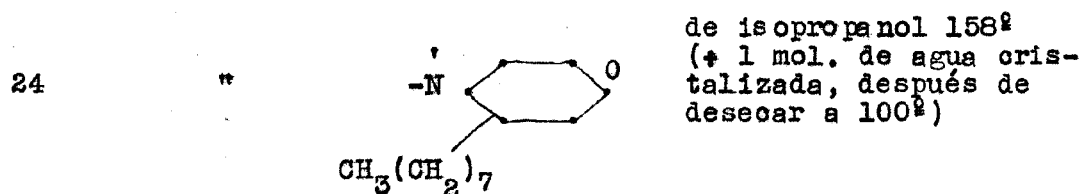
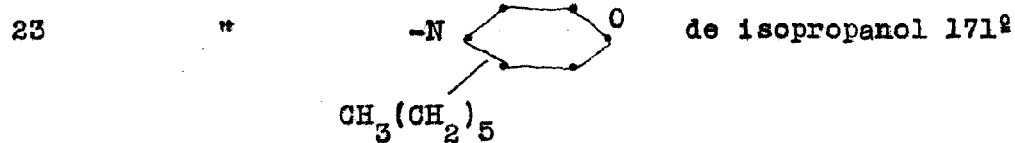
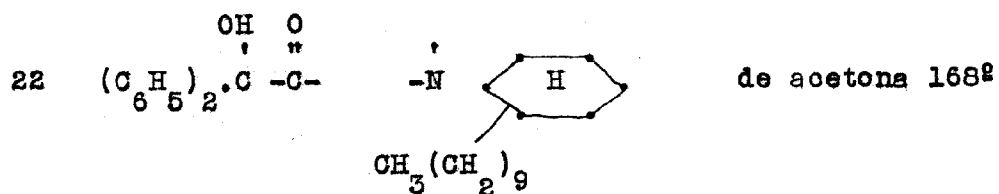


Ejemplo
Num.

Acilo



P.F.





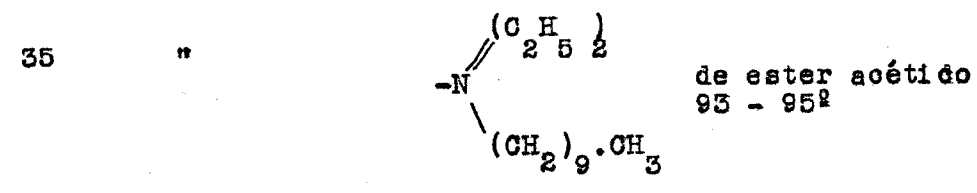
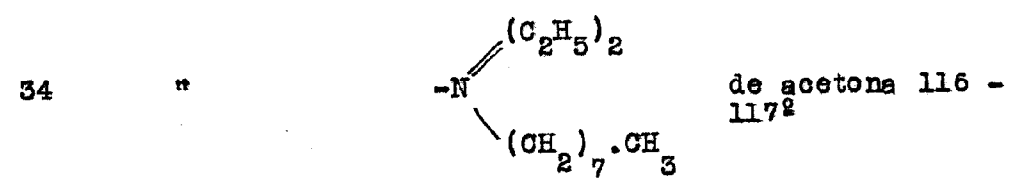
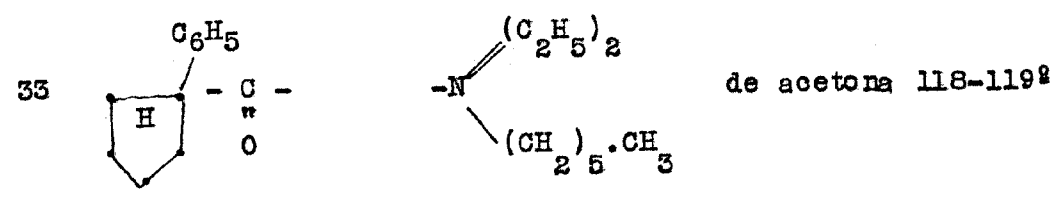
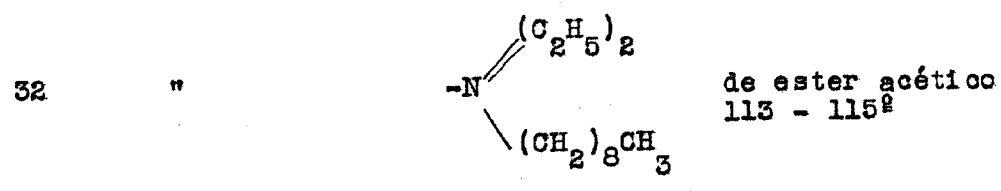
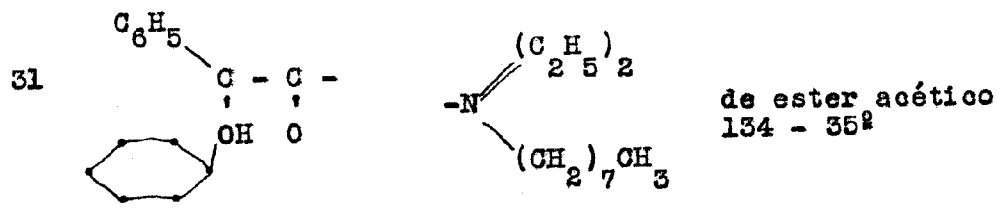
383

Ejemplo Num.	Acilo	$\begin{matrix} & R \\ & \\ * & -N \\ & \\ & R \\ & \\ & R \\ & \\ & R \end{matrix}$	P.F.
26	 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	$\begin{matrix} & (CH_3)_2 \\ & \\ -N & \\ & \\ & (CH_2)_6 CH_3 \end{matrix}$	de ester acético 103 - 106 ²
27	"	$\begin{matrix} & (CH_3)_2 \\ & \\ -N & \\ & \\ & (CH_2)_7 CH_3 \end{matrix}$	de acetona 104 - 105 ²
28	"	$\begin{matrix} & (CH_3)_2 \\ & \\ -N & \\ & \\ & (CH_2)_8 (CH_3) \end{matrix}$	de ester acético 113 - 115 ²
29	"	$\begin{matrix} & (C_2H_5)_2 \\ & \\ -N & \\ & \\ & (CH_2)_5 CH_3 \end{matrix}$	de ester acético 98 - 102 ²
30	"	$\begin{matrix} & (C_2H_5)_2 \\ & \\ -N & \\ & \\ & (CH_2)_6 CH_3 \end{matrix}$	de ester acético 134 - 136 ²



227383

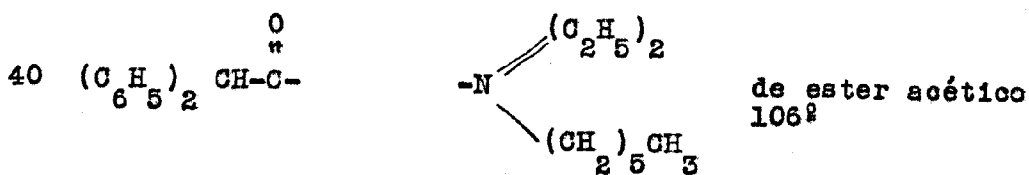
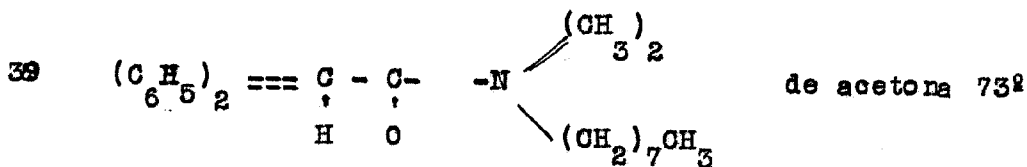
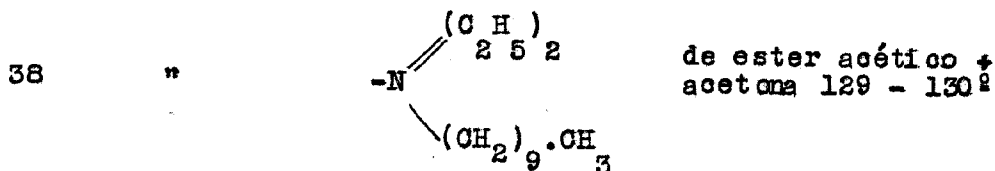
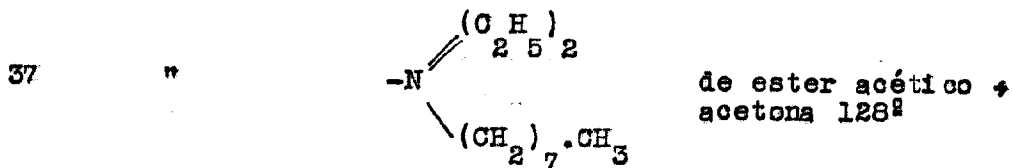
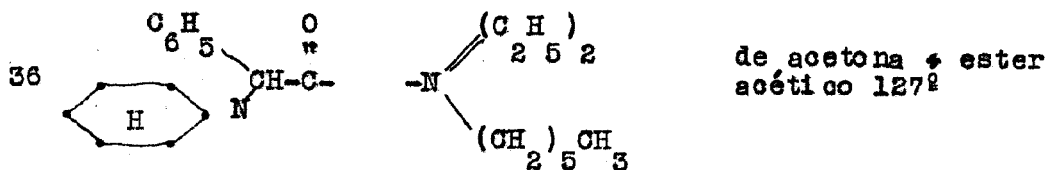
Ejemplo Num. Acilo $\begin{matrix} R \\ | \\ -N- \\ | \\ R \\ | \\ R \end{matrix}$ P. F.





227383

Ejemplo Num.	Acilo	+ -N --- R 1 R 2 R 3	P. F.
-----------------	-------	--	-------

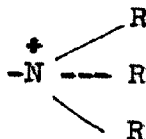




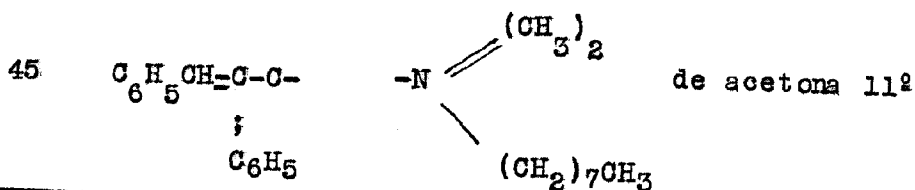
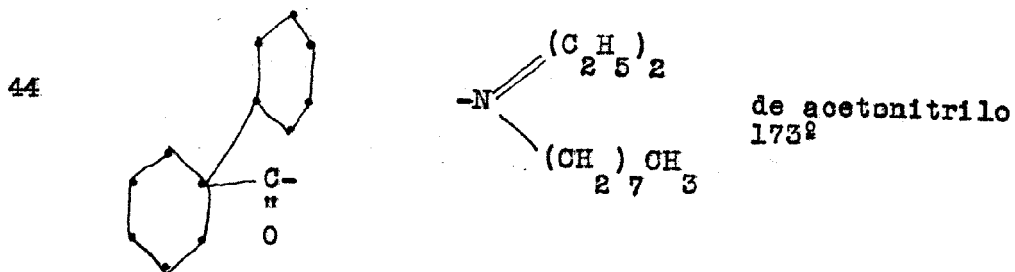
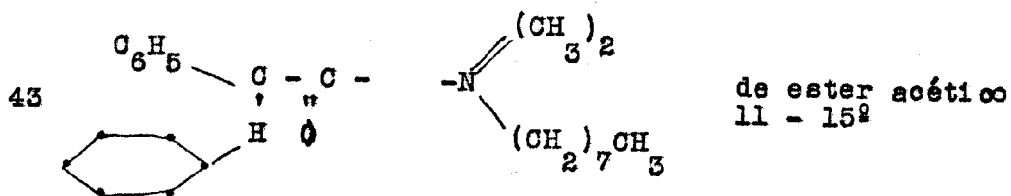
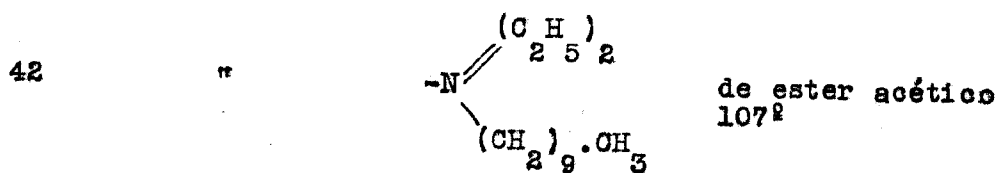
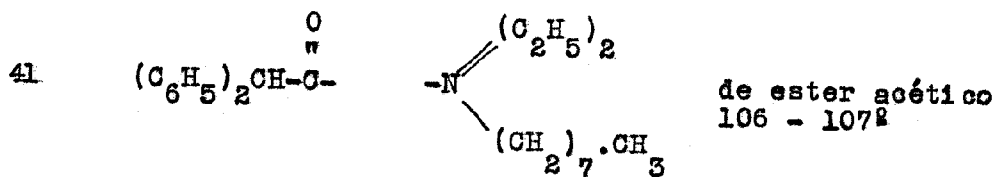
227383

Ejemplo
Núm.

Acilo



P. F.

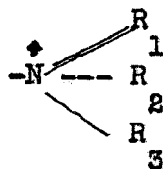




383

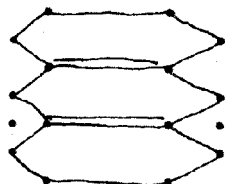
Ejemplo
Num.

Acilo

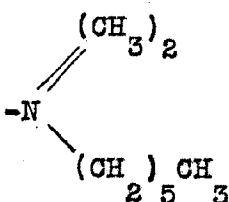


P. F.

46

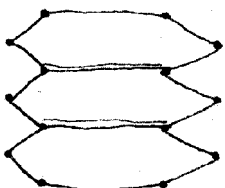


H
-C-
" O

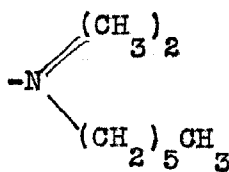


de isopropilanol
154 - 156^o

47



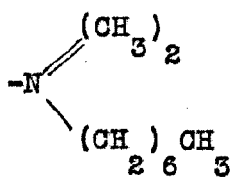
H
-C-
" O



de etanol
177 - 178^o

48

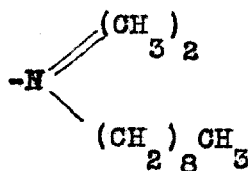
"



de etanol
160 - 161^o

49

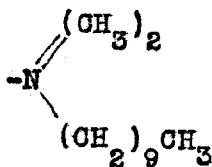
"



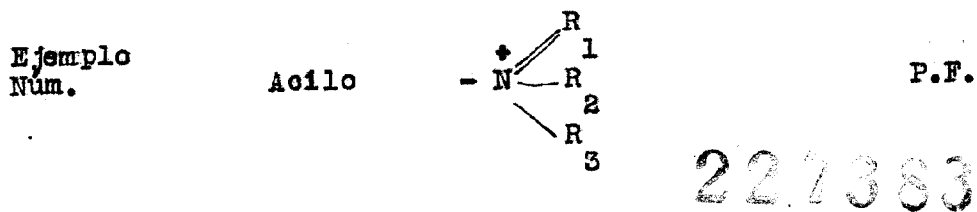
de etanol 150^o

50

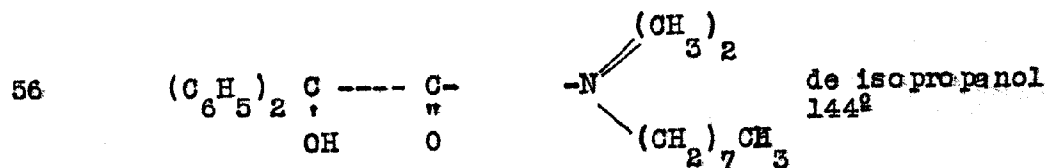
"



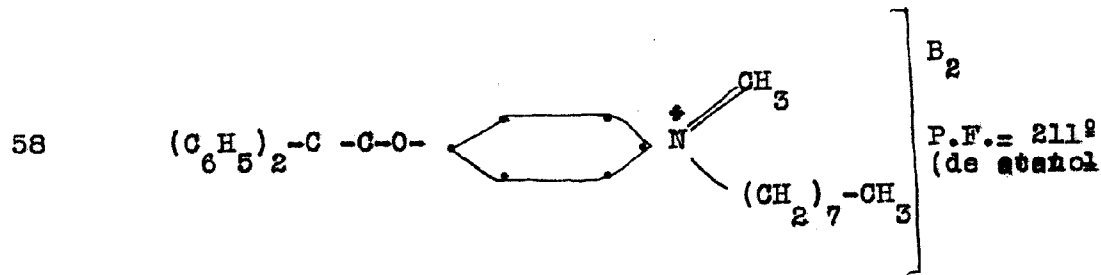
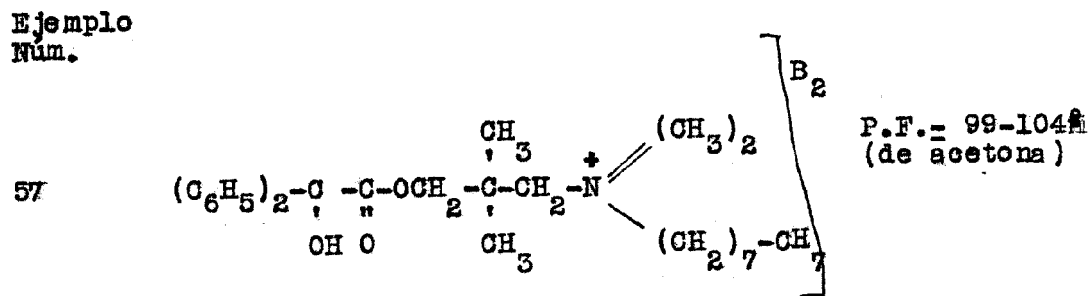
de etanol 144^o



En el ejemplo siguiente es n-3



Además, pueden prepararse por el procedimiento de acuerdo con el invento a modo de ejemplo los siguientes compuestos:



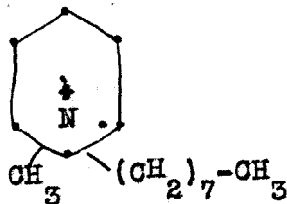
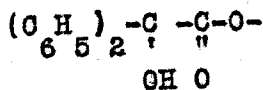


1956

227383

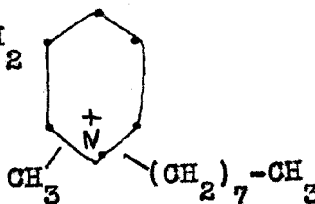
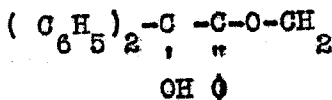
Ejemplo
Num.

59



P.F.-121-124²
(de acetona +
ester acético)
B -
2

60



P.F.-172-174²
(de acetin^{III}
lo).
B -
2

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania, con fecha 19 de Marzo de 1.955, bajo se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.



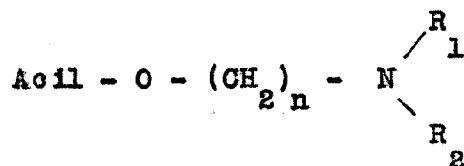
227383

-oOo- N O T A -oOo-

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

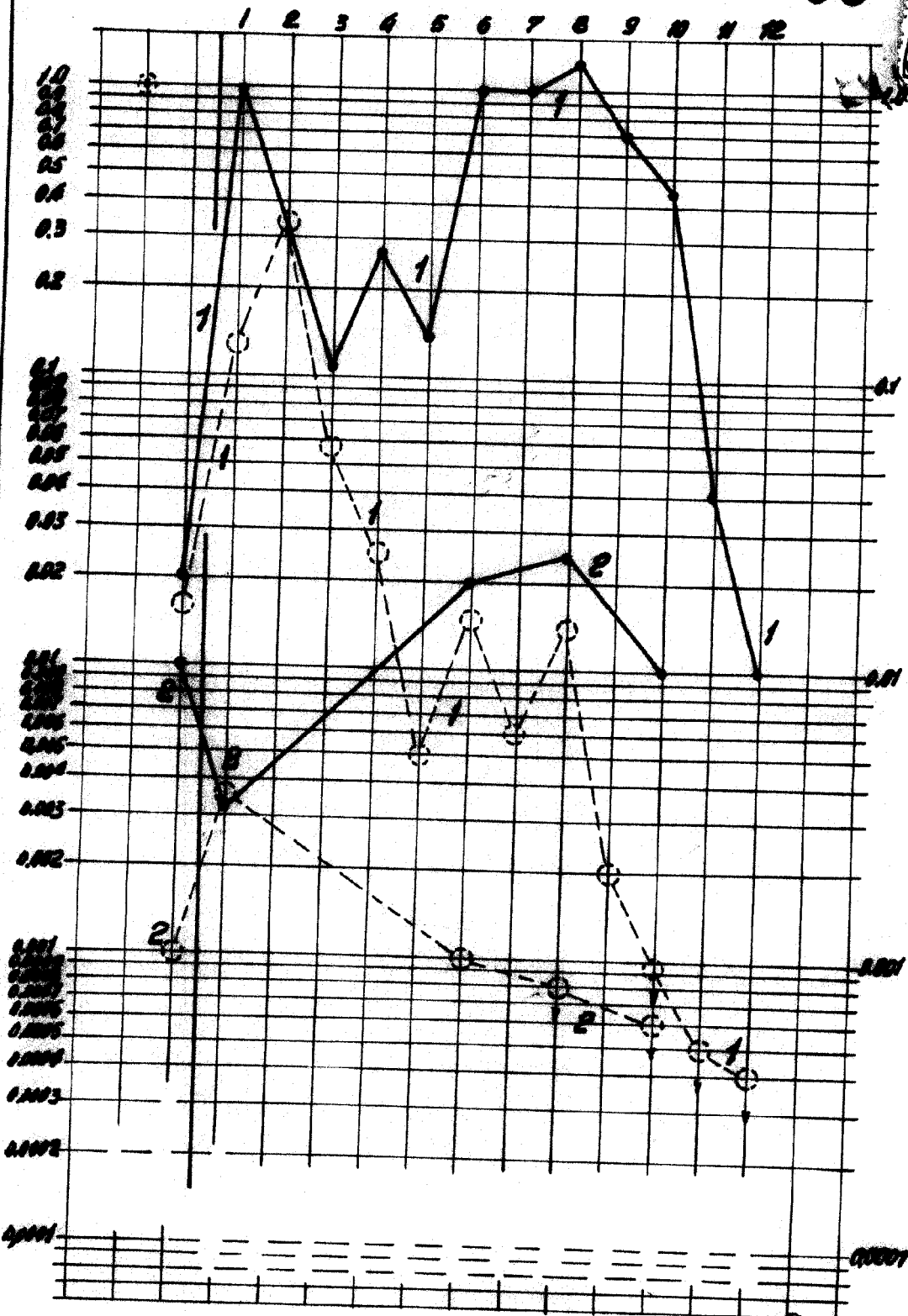
10 1.^a.- Un procedimiento de preparación de compuestos cuaternarios de ester aminoalquílicos de ácidos orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar, siguiendo los métodos de por sí conocidos, esteres terc-aminoalquílicos de ácidos orgánicos con agentes de alchilación cuyo resto alquilo contiene 6-12 átomos de carbono, o bien ami-
15 nas terciarias, que contengan un resto alquilo con 6-12 átomos de carbono con agentes de alchilación que posean un grupo hidroxilo en posición esterificado por un ácido orgánico.

20 2.^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



25 (en la que el Acil representa un resto ácido cualquiera alifático, aromático o heterocíclico, R₁ y R₂ restos alquilo de bajo peso molecular o junto con el nitrógeno un sistema anular heterocíclico como piperidina o morfolina y n represen-

227383



Alberto de Fraboulli
De Fraboulli