



228806

228806

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION, cuyo registro se solicita por veinte años.

A favor de

Dr. Josef KLOSA, de nacionalidad alemana.

Residente en BERLIN.--Zehlendorf, Janickestr, 13

por :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ESTER  $\alpha$  DIFENIL  $\alpha$  OXIACETICO DEL  $\beta$  DIMETILAMINOETANOL".

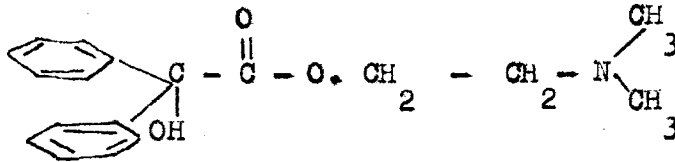
-----

228806



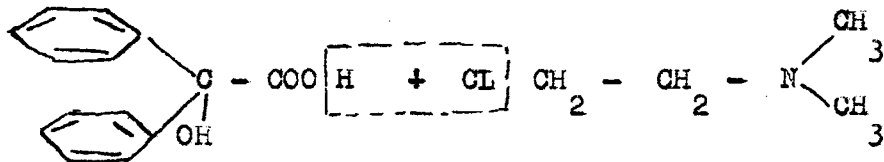
Se refiere el presente procedimiento a la preparación del citado ester, así como de sus sales, cuya constitución es:

228806



5.-

Se ha demostrado que tanto el ester como sus sales pueden ser obtenidos con rendimiento, por reacción del ácido  $\alpha\alpha$ -difeníl  $\alpha$ -oxiacético con  $\beta$  dimetilamino  $\alpha$  cloroetano en alcohol isopropílico y medio acuoso:



10.-

Esta reacción era insospechada pues como es sabido, el  $\beta$  dimetilamino  $\alpha$  cloroetano es tan inestable que simplemente colocado en contacto con el aire no muy seco, en recipientes abiertos se hidroliza en poco tiempo, transformándose en  $\beta$  dimetilaminoetanol, hasta el punto de ser completa la hidrólisis si se calienta durante unos diez minutos.

15.-

Aún cuando puede ocurrir que exista algún procedimiento que conduzca a la combinación que nos ocupa, no es el mismo procedimiento y los elementos que intervienen en la misma no son los mismos del sistema cuyo detalle se describe en el cuerpo de esta memoria.

20.-

En efecto, en una patente americana se describe un procedimiento por el cual se deduce que la combinación allí utilizada no es realmente el ester  $\alpha\alpha$ -difeníl  $\alpha$ -oxiacético del  $\beta$  dimetilaminoetanol, como se deduce por las siguientes diferencias:

A).-El producto de la citada patente es una base libre

228806



25.- oleosa; por el contrario, la del procedimiento objeto de esta patente da una base libre constituida por hermosos cristales incoloros que funden a 88° C.

30.- B).-La presencia del oxhidrilo en la combinación obtenida está demostrada por su halogenación con cloruro de tionilo, formándose el ester  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha$ -difenil  $\alpha$ -cloroacetico como era de esperar. Por el contrario, esta reacción no resulta positiva con el producto de la patente americana.

35.- C).-El análisis elemental de ambas combinaciones da números diferentes en los dos productos, siendo los valores de C, H y N que se encuentran en el procedimiento presente precisamente los calculados para tal combinación pura.

40.- Por las consideraciones arriba apuntadas se desprende la diferenciación existente entre la patente americana y la del procedimiento que se describe en esta memoria, por el cual se obtiene el verdadero ester  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$  oxiacetico del  $\beta$  dimetilaminoetanol.

Las propiedades farmacológicas de ambos productos son también diferentes:

45.- La combinación obtenida por el presente procedimiento es un antipiretico de acción central y actúa también como analgésico, espasmolítico y anestésico local, con ligera acción midriática, propiedades de que carece la combinación americana.

50.- Sentadas estas diferencias fundamentales puede resumirse diciendo que se ha llegado a la preparación del ester  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$  oxiacetico del  $\beta$  dimetilaminoetanol y de sus sales por reacción entre el ácido correspondiente ( $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ -oxiacetico) y  $\beta$  dimetilamino  $\alpha$  clorotetano con isopropanol en presencia de agua.

55.- El resultado de su halogenación, ester  $\alpha\alpha$ -difenil  $\alpha$  halogenacético del  $\beta$  dimetilaminoetanol es fácilmente hidrolí-

228806



zable con agua o medios débilmente alcalinos, conduciendo de nuevo al derivado oxiacético.

60.- La combinación se presta a cuantas reacciones se deducen de la estructura de su molécula.

Descritas en líneas generales las reacciones y proceso de obtención del producto, a continuación se hace un detallado estudio de los procesos de obtención tanto de los benzilatos como ésteres del ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ -oxiacético y  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ -halógenacético.

65.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZILATOS DE ÉSTERES (dialquilamino-etanolicos) del ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ -oxiacético.

Es conocido que pueden obtenerse benzilatos de ésteres dialquil-aminoetanolicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ oxiacético haciendo reaccionar ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ oxiacético con dialquilamino-etanoles, p. ejm. calentando los componentes reunidos a una temperatura algo elevada, bien en forma de una masa fundida o en disolventes indiferentes,. Por otro lado,

75.- las bases libres de los ésteres  $\beta$  dialquilamino-etanolicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ oxiacético se pueden hacer reaccionar con la cantidad calculada de ácido benzílico en alcohol u otros disolventes y obtener los correspondientes benzilatos.

80.- Pero como es sabido, el primer método trabaja con rendimiento excesivamente malo, pues naturalmente, junto con productos de la descomposición tienen lugar numerosas e inconvenientes reacciones secundarias. El segundo método es complicado y requiere las bases estéricas libres ya formadas. Hasta el presente no ha sido posible obtener con rendimiento

85.- suficientes y en una sola marcha de formación los benzilatos de las correspondientes bases estéricas.

Ahora bien, se ha descubierto que pueden obtenerse de hecho con buen rendimiento benzilatos de ésteres  $\beta$  dialquilamino-etanolicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ oxiacético cuando se hace reaccionar ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ -oxi-acético, o sea

90.-

228806



- ácido benzílico con cloruro de  $\beta$  dialquil-amino-etilo, p. ejm. con cloruro de  $\beta$  dimetilamino-etilo en alcohol isopropílico al 85-94% y cuando el ácido benzílico se agrega en el suficiente correspondiente exceso que baste para la formación de la sal. Esta transformación reactiva y ante todo la formación de los benzilatos no era de esperar en forma alguna. En efecto, por un lado se tiene la opinión de que para esterificaciones que se desarrollan con separación de agua o separación de halogenhídrico, se necesitan imprescindiblemente medios anhidros o que separen agua, que fijen el agua o que fijen los halogenhídricos. Por otro lado es evidente que el ácido clorhídrico aquí separado y que como es sabido es un ácido más enérgico que el benzílico, que por lo menos debería dar lugar primero a la formación de un cloruro, debería como más enérgico competidor, impedir la formación de los benzilatos. Esto de hecho también ocurre cuando se emplea alcohol isopropílico absoluto, pero no cuando se emplea alcohol isopropílico conteniendo agua. Entonces supera la formación del benzilato. Según la cantidad de agua añadida se puede incluso obtener juntas la sal del ácido benzílico y la del ácido clorhídrico. Los benzilatos del ester  $\beta$  dialquila-mino-etanolico del ácido  $\alpha$  difenil -  $\alpha$  oxi-acético tienen actividad espasmolítica y se distinguen por su acción protáida.
- EJEMPLO I.-
- 115.- 20 g. de la sal clorhídrica del cloruro de  $\beta$  dimetilamino-etilo se convierten en la base libre por disolución en poca agua, por precipitación con alcalis y recogida en éter. El cloruro libre de  $\beta$  dimetil-amino-etilo obtenido de los 20g. de la sal clorhídrica se ponen en una disolución de 12g. de ácido benzílico en 110 cm. de alcohol isopropílico al 90% y se hierven con reflujo durante 15 horas. Ya en las primeras horas comienza la esterificación que puede apreciar-
- 95.-
- 100.-
- 105.-
- 110.-
- 120.-

228806



- cuando el éster  $\beta$  dimetil-aminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$  oxi-acético como base libre o también en forma de sales de ácidos minerales, se trata con medios halogenadores adecuados, como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y otros, tanto a la temperatura ordinaria, como también a temperaturas elevadas o cuando los ácidos  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$  halógeno-acéticos se hacen reaccionar a temperaturas elevadas con cloruro de  $\beta$  dimetilamino-etilico en isopropanol absoluto o al 96%. Los esterres  $\beta$  dimetilamino-etilicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil  $\alpha$ -halógeno acético obtenidos se distinguen por su poca toxicidad. El éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$  bromacético posee propiedades sedativas. Las combinaciones se han de emplear como medicamentos.

EJEMPLO I.-

- 165.- 10 g. del hidrocioruro del éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$  oxi-acético se suspenden en 40 cm. de benzol. La sustancia en suspensión se trata con 20 cm. de cloruro de tionilo y se calientan con reflujo durante una hora al baño maria. Después de enfriar se deja reposar todavía durante tres horas, de suerte que se obtenga un precipitado completo y, en ciertas circunstancias para completar la cristalización, puede tratarse con éter el producto de la reacción.

- 175.- Se separa de la papilla cristalina por aspiración y se recristaliza disolviendolo en un poco de alcohol y precipitando con éter.

Rendimiento: 9-9,5 g. Punto de fusión: 182-184° del hidrocioruro; de la base libre: 93-95°.

De modo análogo se trabaja con oxícioruro de fósforo.

- 180.- EJEMPLO II.-

10 gr. del hidrocioruro del éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$  oxi-acético se suspenden en 40



185.- ccm. de benzol. Se calienta con reflujo durante una hora al baño maria, después se abandona todo a si mismo durante 5 horas. Se forma una papilla cristalina que se recoge en ácido clorhídrico 2n. La disolución del ácido mineral se alcaliniza y se precipita con éter. El residuo es un aceite que se solidifica rápidamente.

P.F.: 84-88°

190.- Hidrocloruro: 178-180°

Rendimiento, 90%

EJEMPLO III.-

195.- 10 g. de ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ - cloracético se disuelven en 60 ccm. de isopropanol absoluto y se tratan con 8 g. de cloruro de  $\beta$  dimetilaminoetilo. Se calienta durante 15 horas con reflujo, se filtra en caliente y el filtrado se trata con doble volumen de éter. Se separa cristalizado el hidrocloruro del éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ - cloracético con un rendimiento de 90-95%.

200.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES  $\beta$  dimetilaminoetilicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ -oxi-acético.

225.- Se ha descubierto que los ésteres  $\beta$  dimetilaminoetilicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ - halógeno-acético pueden hidrolizarse mediante ácidos diluidos o álcalis débiles en ésteres  $\beta$  dimetilaminoetilicos del ácido -  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ - oxi-acético. Esta posibilidad de hidrolizarse los ésteres dimetilaminoetilicos del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ - halógeno-acético no era de prever, sino que se sabia generalmente que un gran número de ésteres dialquilaminoetilicos se saponifican intensamente por agua hirviendo (tiene lugar una completa hidrólisis y separación del alcohol básico).

230.- El éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  difenil -  $\alpha$ - oxi-acético obtenido se emplea como medicamento.

EJEMPLO I.-

235.- 10 g. del éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha\alpha$  di-

228806



240.- fenil  $\alpha$ - bromoacético en forma de sus sales se disuelven en 150 cm. de agua. Se agrega un cm. de ácido clorhídrico concentrado y el conjunto se calienta durante tres horas al baño maria. Después de enfriar se alcaliniza y se precipita con éter. Después de evaporar el éter se obtiene la base libre del éster  $\beta$  dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha$  difenil  $\alpha$  oxi-acético con un rendimiento de 85-95% y con punto de fusión de 86-88°.

EJEMPLO II.-

245.- 10 g. de la base libre del éster  $\beta$  dimetil-aminoetilico del ácido  $\alpha$  difenil  $\alpha$  cloroacético se agitan durante 3 horas a 40-50° en 100 cm. de disolución de carbonato sódico o potásico al 10%, se abandona luego a sí mismo el conjunto durante otras 3 horas y se trabaja como se ha indicado en el ejemplo I. El rendimiento es de 83-90%.

R E I V I N D I C A C I O N E S

255.- 1ª).- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ÉSTER  $\alpha$  DIFENIL,  $\alpha$  OXIACETICO DEL  $\beta$  DIMETILAMINOETANOL" caracterizado por la obtención de benzilatos de los ésteres  $\beta$ -dialquilamino-etánicos del ácido  $\alpha$  difenil  $\alpha$  oxi-acético, caracterizado por hacer reaccionar ácido  $\alpha$  difenil  $\alpha$  oxi-acético con cloruros del  $\beta$ -dialquilamino-etilo en alcohol isopropílico conteniendo agua.

260.- 2ª).- El mismo procedimiento de la reivindicación anterior, caracterizado por la obtención de ésteres  $\beta$ -difetilaminoetilicos del ácido  $\alpha$  difenil  $\alpha$  halógeno-acético, caracterizado por el éster  $\beta$ -dimetilaminoetilico del ácido  $\alpha$  difenil  $\alpha$  oxi-acético, tratado con halogenuros de ácidos como cloruros de tionilo, halogenuros de fósforo en un diluyente adecuado.

265.-

228806



3ª).-El mismo procedimiento de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por hacer reaccionar ácidos  $\alpha$ -difeníl  $\alpha$ -halogeno-acéticos con cloruro de  $\beta$ -dimetilaminoetilo en isopropanol.

270.-

4ª).-El mismo procedimiento de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la obtención de ésteres  $\beta$ - $\alpha$ -dimetilaminoetilicos del ácido  $\alpha$ -difeníl- $\alpha$ -oxi-acético caracterizado porque ésteres  $\beta$ -dimetilaminoetilicos del ácido  $\alpha$ -difeníl  $\alpha$ -halogenoacético se hidrolizan con medios adecuados, como sales minerales, agua álcalis débiles, en condiciones adecuadas.

275.-

5ª).- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ESTER  $\alpha$ -DIFENIL  $\alpha$ -OXIACETICO DEL  $\beta$ -DIMETILAMINOETANOL".

La presente memoria descriptiva consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de doscientas ochenta y una líneas, incluidas éstas.

Madrid, 29 de Mayo de 1.956.-

P.P.

