

AÑO

Expediente núm.



243335

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

243335

PATENTE DE INVENCIÓN.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España.

a favor de

LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa, de nacionalidad

domiciliado en 4, rue Aubriot,

~~calles~~ PARIS, Francia. núm.

por:

« Procedimiento de preparación de compuestos de la serie de los ésteres fenilacéticos ».

Nº 9232

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

24335

PATENTE DE INVENCION

HB-5571/11-JP.

28
243335



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de compuestos de la serie de los ésteres fenilacéticos".

=====

Solicitante: LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa,
residente en 4, rue Aubriot, PARIS, Francia.

=====

Es sabido que, en la clase de los fenilacetatos de β -dietilamino etilo que tienen un sustituyente suplementario en el átomo de carbono que lleva el grupo fenílico, figuran compuestos de acción espasmolítica.

5. Los solicitantes han comprobado que los α -fenil-



243335

α -piperidino-acetatos de β' -alcoxi etilo se hallan dotados de propiedades espasmolíticas, de anestesia local, y antitosidura, y que por ser además poco tóxicos, ofrecen un gran interés para la terapéutica especialmente en forma de sales solubles en agua.

5.

Este invento comprende estos compuestos y, más generalmente, los α -fenil- α -tercio-amino acetatos de β' -alcoxi etilo, así como sus sales solubles en agua.

Este invento comprende un procedimiento de preparación de los α -fenil- α -tercio-amino acetatos de β' -alcoxi etilo, de acuerdo con el cual se condensan α -fenil- α -halógeno-acetatos de β' -alcoxi etilo con aminas secundarias, en presencia de un agente de fijación del ácido "halogenhídrico" formado, con preferencia en un medio orgánico, anhidro e inerte.

10.

Especialmente, puede utilizarse un exceso conveniente de la amina secundaria, como agente de fijación de ácido "halogenhídrico". El medio orgánico anhidro e inerte, puede estar constituido por un hidrocarburo aromático, especialmente por el benceno.

15.

Los α -fenil- α -halogeno acetatos, más especialmente los α -fenil- α -cloro acetatos de β' -alcoxi etilo, utilizados como materias primas, forman parte de este invento a título de productos industriales nuevos.

20.

Pueden prepararse por uno cualquiera de los procedimientos corrientes de esterificación, especialmente por reacción de cloruros de ácidos α -fenil- α -halógeno acéticos, con β -alcoxi etanoles.

25.

Este invento se refiere más especialmente a los compuestos en los que el grupo tercio-aminado es un

30.

243335



radical de piperidina, así como a sus sales de ácidos especialmente a sus clorhidratos.

- De modo general, los α -fenil- α -piperidino acetatos de β' -alcoxi etilo son líquidos incoloros, susceptibles de destilarse en vacío, soluble en alcohol, éter y otros disolventes orgánicos corrientes, pero insolubles en agua. Sus clorhidratos, que pueden obtenerse por ejemplo disolviendo las bases en éter anhidro, y haciendo pasar por la solución éterea una corriente de gas clorhídrico seco, son sustancias cristalizadas y blancas (algunas muy higroscópicas), solubles en agua. Por contra, los bromhidratos no son higroscópicos y son muy solubles en agua y alcohol etílico, de modo que resultan de un empleo más cómodo.
- 5.
- 10.

15. Constituyen compuestos especialmente interesantes en esta clase, el clorhidrato y el bromhidrato de α -fenil- α -piperidino acetato de β' -n'-butoxi-etilo. Se presentan análogos a la papaverina como espasmolíticos musculotropos, y 5 veces más anestésicos locales que la procaína en la córnea del conejo. Además, poseen una actividad antitosidura de 2 a 3 veces más intensa que la de la codeína.
- 20.

- Finalmente sus DL 50 (dosis letales) son de 155 mg/kg (clorhidrato) y 220 mg/kg (bromhidrato), por vía intravenosa en la rata blanca (método de Kaëber y Behrens) : son pues inferiores a las de la codeína y la procaína.
- 25.

- Los α -fenil- α -cloro acetatos de β' -alcoxi etilo son, en general, líquidos incoloros, no destilables ni aún en vacío elevado, solubles en el alcohol, el éter
- 30.



243335

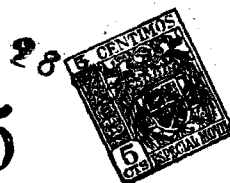
y otros disolventes orgánicos corrientes, pero insolubles en agua.

El ejemplo siguiente, aclara este invento.

EJEMPLO.

5. (a) α -fenil- α -cloroacetato de β '-n-butoxi etilo.
En un matraz de tres tubuladuras de 250 cc., provisto de un agitador mecánico de una ampolla de bromo y de un refrigerador de reflujo, se hace penetrar gota a gota, agitando mecánicamente, una solución de 38 g. (0,2 mol/g.) de cloruro del ácido α -fenil- α -cloro acético en 30 cc. de β -n-butoxi-etanol (duración de la adición, 20 minutos). La mezcla se calienta con desprendimiento de ácido clorhídrico. Se termina la reacción calentando durante 2 horas en baño hirviente.
10. Se deja enfriar, se añaden 250 cc. de agua, se agita enérgicamente, y se somete el aceite separado a tres extracciones sucesivas con 150 cc. de éter. Se secan sobre sulfato sódico los extractos etéreos reunidos y se expulsa el éter (las últimas trazas, en baño maría y en vacío).
15. Se recogen así 54 g. (rendimiento 100%) de α -fenil- α -cloro acetato de β '-n-butoxi-etilo que se emplea en estado bruto en la aleación siguiente.
20. (b) α -fenil- α -piperidino-acetato de β '-n-butoxi-etilo.
Se calienta, con reflujo y durante 8 horas una mezcla de 27 g. (0,1 mol/g) de α -fenil- α -cloroacetato de β '-n-butoxi-etilo y 17 g. (0,2 mol/g) de piperidina en 150 cc. de benceno anhidro.
25. Se enfría la mezcla de reacción, se escurre el clorhidrato de piperidina y se lava 3 veces con benceno.
- 30.

243335



5. Se expulsa el benceno del filtrado (alque se unen las aguas de lavado bencénicas) por destilación al baño maría; se tritura el residuo oleaginoso por 100 cc. de agua y luego se le somete a tres extracciones sucesivas por 100 cc. de éter. Se reúnen los extractos etéreos y se lavan 2 veces sucesivamente con 70 cc. de agua; se secan sobre sulfato sódico, se expulsa el éter y se rectifica el residuo en el vacío.
- Así se recogen 22,1 g. (rendimiento 69,2%)
10. de α -fenil- α -piperidino acetato de β '-n-butoxi, etilo, en forma de un aceite incoloro que pasa a 143° a 144°, bajo 0,2 mm.; la sustancia es soluble en el alcohol y el éter, e insoluble en agua.
- (c) clorhidrato de la base (b).
15. Se disuelve la base en éter anhidro y se hace pasar por la solución etérea una corriente de ácido clorhídrico gaseoso, seco. Secado en vacío sobre anhídrido fosfórico, el clorhidrato que se separa y que se aísla, se presenta en forma de una sustancia amorfa,
20. extremadamente higroscópica y soluble en agua.
- (d) bromhidrato de la base (b).
- Preparado análogamente y recristalizado en la metil-isopropil-cetona, el bromhidrato funde a 99°; es muy soluble en agua y en alcohol.
25. Procedimiento de modo análogo, se ha preparado:
- (e) el α -fenil- α -piperidino acetato de β '-metoxi etilo con un rendimiento de 74%; esta sustancia hierve a 131-132° bajo 0,4 a 0,5 mm. y su clorhidrato es higroscópico; su bromhidrato funde a 108° y es muy
30. soluble en agua y en alcohol;

243335⁸



5. (f) el α -fenil- α -piperidino acetato de β '-etoil- etilo, con un rendimiento de 67,8%; esta sustancia hierve a 140-141^o bajo 0,5 mm. y su clorhidrato, después de recristalización en el acetato de etilo, funde a 105^o; su bromhidrato funde a 137-138^o y es muy soluble en agua y en alcohol;
10. (g) el α -fenil- α -piperidino acetato de β '-n-hexiloxi etilo, con un rendimiento de 70,6%; esta sustancia hierve a 161-162^o bajo 0,7 a 0,8 mm. y su clorhidrato es higroscópico; su bromhidrato funde a 90-91^o y es muy soluble en agua y en alcohol.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Francia con fecha 29 de julio de 1957,
20. n^o 744388, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de preparación de compuestos
25. de la serie de los ésteres fenilacéticos"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1^o.- Procedimiento de preparación de compuestos de la serie de los ésteres fenilacéticos, caracterizado por el hecho de condensarse un α -fenil- α -halógeno-acetato de β '-alcoxi-etilo con una amina secundaria, en

28 JUL 1958



243335

especial la piperidina, en presencia de un agente de fijación del ácido "halogenohídrico" formado, con preferencia en un medio orgánico, anhidro e inerte.

5. 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por transformarse los α -fenil- α -tercio-amino-acetatos, en especial los α -fenil- α -piperidino-acetatos de β' -alcoxi-alcoholo obtenidos, en sales soluble en agua, en especial en clorhidratos o en bromhidratos, según los métodos conocidos.

10. 3º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de partirse de un ácido α -fenil- α -halogeno-acetato de β' -n-butoxi-etilo y de la piperidina, para obtener un producto que presente, en grado elevado, propiedades espasmolíticas, de anestésico local y antitosidura.

15. 4º.- Procedimiento de preparación de compuestos de la serie de los ésteres fenilacéticos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 JUL 1958

LES LABORATOIRES DAUSSE.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET