

252.388

252388



P A T E N T E D E I N T R O D U C I O N

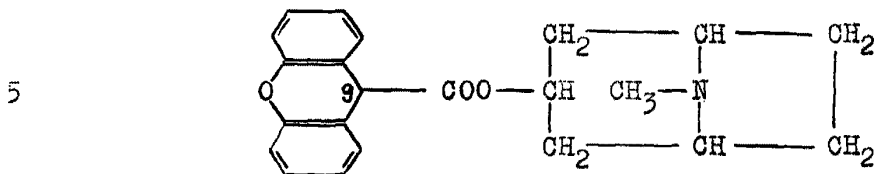
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.R.S.M., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, República Federal Alemana, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ÉSTER DE TROPINA DEL ÁCIDO XANTEN-9-CARBOXÍLICO Y DE SUS SALES CUATERNARIAS Y BICUA-
TERNARIAS".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne un procedimiento para la obtención del éster de tropina del ácido xanten-9-carboxílico de la fórmula



y de sus sales cuaternarias y bicuaternarias.

La obtención de este éster se verifica por transformación de halogenuro de ácido xanten-9-carboxílico con tropina y res-
pectivamente con sus sales, por ejemplo clorhidrato de tropina.



252388

Es posible realizar la transformación o en ausencia de un disolvente. Convenientemente, se realiza la transformación a temperaturas elevadas de hasta 200° C, y preferiblemente de 120 - 140° C.

15 El éster puede también obtenerse por transformación de ácido xanten-9-carboxílico o de su sal con cloruro de tropilo, en ausencia o en presencia de disolventes, como isopropanol, etiléster de ácido acético o bencol, a temperatura elevada, y preferible ante a las temperaturas de ebullición de los disolventes empleados.

20 Por fin, es también posible obtener de manera conocida el éster de tropina del ácido xanten-9-carboxílico por transesterificación con tropina de ésteres de ácido xanten-9-carboxílico. La transesterificación se verifica convenientemente en presencia de un catalizador básico, preferiblemente de un metal alcalino o de un alcoholato alcalino, y preferiblemente en ausencia o presencia de un disolvente, como toluol o xilol, a temperatura de hasta 150° C, preferiblemente de 110 - 130° C, y eventualmente a presión disminuida.

30 Ahora bien, se ha comprobado que el nuevo éster de tropina, obtenido según la invención, del ácido xanten-9-carboxílico tiene un efecto resolutorio de los espasmos muy bueno, superando en el doble, su efecto, el de la atropina en el espasmo provocado con acetilcolina en el intestino aislado.

35 Aún cuando se obtuvieron ya ésteres de tropina de otros ácidos carboxílicos con varios anillos anillados, por ejemplo el éster de tropina del ácido fluorocarboxílico, sin embargo, estos compuestos tienen un efecto resolutorio de los espasmos inferior al de la atropina. Tampoco los ésteres aminoalcohólicos del ácido xanten-9-carboxílico de más sencilla estructura, por ejemplo el etiléster de dietilamina, son tan activos como

40

152388



70 El ácido xanten-9-carboxílico empleado como materia ini-
cial puede ser obtenido por el método descrito por H. Burtrner
y J. W. Cusick (véase Journ. Amer. Chem. Soc., tomo 65, 1943,
página 2582) y los halogenuros de ácido xanten-9-carboxílico
75 pueden ser obtenidos de él por los procedimientos corrientes,
por ejemplo por transformación del ácido con halogenuros de tío-
nilo. La tropina empleada como materia inicial puede ser tanto
natural, por ejemplo la obtenida por disociación de atropina,
como también sintética.

Los ejemplos siguientes explican la invención.

80 Ejemplo 1

Se calienta a 150º C. con 4,35 g de clorhidrato de tropi-
na, durante 1 hora, en baño de aceite, 5 g de cloruro de ácido
xanten-9-carboxílico, F. = 96º C, obtenidos de ácido xanten-9-
carboxílico y cloruro de tionilo. Se absorbe en agua el producto
85 de la reacción y se mezcla la solución con solución de carbona-
to de potasio saturada hasta la reacción alcalina y se agota
con éter. Al agitarse la solución éterea con ácido 2n-clorofórmi-
co se obtiene el clorhidrato de éster de tropina del ácido xan-
ten-9-carboxílico en agujas con brillo de plata que, recristali-
90 nado en acetona, revela un F = 236 - 238º C. El rendimiento es
de 5,5 g, correspondiendo al 58% de la teoría.

Ejemplo 2

Se trata una mezcla de cantidades equimolares de bromuro
de ácido xanten-9-carboxílico, F = 155º C, obtenido de ácido
95 xanten-9-carboxílico, bromuro de tionilo y clorhidrato de tro-
pina, como en el Ejemplo 1. Se obtiene también el clorhidrato
del éster.

Ejemplo 3

Se hacen hervir en isopropanol, durante 1 hora, con refluj



252388

100 jo, cantidades equivalentes de ácido xanten-9-carboxílico y de cloruro de tropilo. Se filtra en caliente la solución. Al enfriar se, se separa por cristalización el clorhidrato del éster de tro-
pina del ácido xanten-9-carboxílico.

Ejemplo 4

105 Se hacen hervir durante 48 horas, con reflujo, en 20 partes de etiléster de ácido acético 2 partes de ácido xanten-9-carboxí-
lico, 1,6 partes de cloruro de tropilo y 2 partes de carbonato de potasio (para la adición de carbonato de potasio véase la Re-
110 moria de la Patente alemana 848 503). Luego se filtra en caliente la mezcla y se evapora en el vacío el acetato de etilo. Partiendo del residuo, puede obtenerse en clorhidrato del éster como en el
Ejemplo 1.

Ejemplo 5

115 a) Se calientan 4,8 g de etiléster de ácido xanten-9-carboxílico con 1,4 g de tropina en presencia de aproximadamente 0,05 g de sodio, a 120-130° C, a la presión reducida de 12 mm Hg. Después de unas 3 horas, la reacción ha terminado.

Se disuelve en éter el éster de tropina y se obtiene de manera corriente en forma de clorhidrato.

120 b) Se hacen hervir durante 3 horas, con reflujo, 1,5 g de éster de tropina de ácido xanten-9-carboxílico con 1 g de cloruro de metilo en 10 cm³ de cloroformo. Se suspende en éter el residuo purificado de disolvente, se filtra por aspiración la mezcla y se recristaliza el yoduro de metilo en éter anhidro; F. = 240° C.

125 c) Se hacen hervir durante 3 horas, con reflujo, 1,5 g de éster de tropina de ácido xanten-9-carboxílico con 1 g de cloruro de etilo. El residuo, liberado del exceso de yoduro de etilo, es suspendido en éter, filtrado por aspiración y el yoduro de etilo es recristalizado en isopropanol y en etanol anhidro; F. = 221° C.

252388



130 De manera análoga pueden obtenerse los siguientes compues-
tos:

Bromobutilato de éster de tropina de ácido xanten-9-carbo-
xilico partiendo de bromuro de butilo y de éster de tropina de
ácido xanten-9-carboxílico; cristales blancos, fácilmente solu-
bles en agua, fuertemente higroscópicos; F. = 128^o C;

Bromuro de éster de tropina de ácido 1,4-butileno-bis-
(xanten-9-carboxílico), partiendo de dibromuro de 1,4-butileno
y éster de tropina de ácido xanten-9-carboxílico, recristaliza-
do en acetato-éter; F. = 233^o C;

140 Bromuro de éster de tropina de ácido dietoxietil- ω, ω' -
bis-(xanten-9-carboxílico), partiendo de éster etilenglicol-
bis-(β -bromooctílico) y de éster de tropina de ácido xanten-
9-carboxílico; cristales blancos, fácilmente solubles en agua,
fuertemente higroscópicos; F. = 120^o C.

145 REIVINDICACIONES
=====

1) Procedimiento para la obtención de éster de tropina del áci-
do xanten-9-carboxílico y de sus sales cuaternarias y biquatern-
arias, caracterizado por esterificarse con tropina o una sal
de tropina como el bromuro de ácido 9-xantencarboxílico, o con cloru-
ro de tropilo, de manera conocida, ácido 9-xantencarboxílico o
sus sales, o por transesterificarse con tropina de manera cono-
cida un éster de ácido 9-xantencarboxílico y transformarse de
manera en sí conocida el éster de tropina de ácido 9-xantencar-
boxílico así obtenido en una sal cuaternaria o biquaternaria.

135 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por
ejecutarse la transesterificación a temperatura elevada, y espe-
cialmente a 110 - 150^o C.

252388



160 3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por ejecutarse la esterilización en presencia de adecuados catalizadores, por ejemplo de metales alcalinos o de alcoholatos alcalinos.

165 4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por ejecutarse la cuaternización con un halogenuro de alquilo o un alquileno dihalogenado, cuya cadena de carbono contiene de 2 a 12 átomos de carbono y puede eventualmente estar interrumpida por un heteroátomo.

170 5). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ESTER DE AROPINA DEL ACIDO KLINEN-9-CARBOXILICO Y DE SUS SALES CUATERNARIAS Y DISQUA FARMACIAS".

Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Madrid, 30 de Septiembre de 1959