



253.612

253612

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

a favor de:

FABRWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

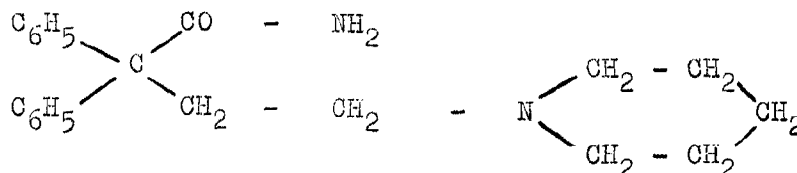
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS CUATERNARIOS".

Memoria descriptiva

Constituye el objeto de la presente invención la obtención de compuestos cuaternarios y especialmente de halogenuros de aralquilo y de halogenuros de alquilo de la difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida.

5

La difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida de la fórmula



253612



constituye un espasmolítico de efecto análogo al de la atropina.

10 Ahora bien, se ha comprobado que - haciendo actuar sobre la
base mencionada halogenuros de alquilo o halogenuros de aralquilo
como por ejemplo ioduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de
metilo, bromuro de etilo o cloruro de bencilo, cloruro de cinamilo
o bromuro de cinamilo - se obtienen nuevos compuestos cuaternarios
15 que tienen efectos esencialmente distintos. Aun cuando tam-
bién constituyen compuestos que paralizan el parasimpático, tie-
nen sin embargo puntos de ataque distintos de los que, por ejem-
plo, le corresponden a la atropina. Surten un efecto fuertemente
secortiguador sobre la sinapsis ganglionares del sistema parasim-
20 pático y reducen por tanto también la hipermotilidad e hiperaci-
dez del estómago.

 Por ejemplo, en el caso del bromometilato de difenil-(2-pipe-
ridiletil)-acetato, la dosis que provoca un 50% de inhibición
de secreción. (ED_{50}), es próxima a la de la atropina, que es de
25 0,1 mg/kg o menos. Está indicada contra los tumores de hambre y
inhibe las contracciones ocasionadas por acetilcolina. En este
sentido, es de una eficacia casi igual a la de la atropina. Admi-
nistrada por inyección subcutánea, muestra efectos análogos a los
del curare en una dosis de 50 mg/kg y con una dosis, administrada
30 por vía bucal, de 50 mg/kg no se produce debilidad muscular algu-
na ni estímulo alguno del sistema nervioso central. Después de su
administración por vía bucal, la cantidad de jugo gástrico revela
una reducción del 52,5% después de 0,15 mg, del 58% después de
0,3 mg y del 43% después de 0,45 mg. La secreción de pepsina sí
35 que siendo normal.

 En lo que concierne su eficacia espasmolítica, el índice
aproximado de atropina es de $\frac{1}{30}$.

253612



Ejemplo 1

Se suspenden 10 g de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida en
40 100 cm³ de alcohol isopropílico, se añaden 10 g de yoduro de meti
lo y se hace hervir durante 2 horas, con reflujo, la mezcla de
reacción. Después de la evaporación del disolvente, se disuelve
el jarabe que ha quedado en unos 200 cm³ de agua tibia, se separa
por filtración con carbón toda eventual impureza oleosa de la so-
45 lución y se concentra en el vacío hasta la sequedad el producto
de filtración claro como el agua.

El yodometilato de difenil-(2-piperidiletíl)acetamida es so-
luble en agua y su reacción es neutra.

Ejemplo 2

50 Se mezclan 12 g de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida con
42 g de una solución benzólica de bromometilo al 17% y 60 cm³ de
alcohol isopropílico y se hacen hervir con reflujo durante 1/2 ho
ra en baño de vapor. Después de evaporar los disolventes en el va
cío, se disuelve el residuo en 100 cm³ de agua, se filtra con car
55 bón la solución ligeramente turbia hasta una absoluta claridad y
se concentra en el vacío hasta la sequedad. Se obtiene el bromome
tilato de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida en forma de crista-
les incoloros cuyo punto de fusión se encuentra a 177,5 - 178,5^o
C. La solubilidad en agua es superior al 5%. El producto es debil
60 mente soluble en etanol y su reacción es neutra.

Ejemplo 3

Se calientan en tubo durante 3 horas, a 110^o, 9,66 g de dife
nil-(2-piperidiletíl)-acetamida y 20 cm³ de una solución benzóli-
ca de cloruro de metilo al 17%. Después de abrir el tubo y prepa-
65 rar de la manera indicada en los ejemplos anteriores se obtiene
el clorometilato de la difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida en for
ma de substancia blanca fácilmente soluble en agua, con reacción
neutra.

253612



Ejemplo 4

70 Se calientan durante 3 horas en autoclave a 125° C. 12,88 g de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida, 60 cm³ de alcohol iso
propílico y 10 g de bromoetilato. Después de enfriamiento se se
para por destilación el isopropanol, se absorbe el residuo con
75 agua, se clarifica con carbón la solución acuosa y se concentra
en el vacío. El bromoetilato de difenil-(2-piperidiletíl)-acetami
da es fácilmente soluble en agua y su reacción es neutra.

Ejemplo 5

80 Se suspenden en 300 cm³ de xilol 32,2 g de difenil-(2-piperi
diletíl)-acetamida, se añaden 12,65 g de cloruro de bencilo, calen
tándose a continuación el conjunto en tubo, durante 5 horas, a
105°. Después de enfriamiento, se separa por destilación el xilol
y se agota el residuo con agua, se clarifica con carbón la solu
ción acuosa y se concentra en el vacío hasta la sequedad. El clo
robencilato de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida es recristalizado
85 en alcohol y éter. P. = 198°. Soluble en agua con reacción neutra.

Ejemplo 6

90 Se disuelven en 30 cm³ de alcohol n-butílico 15 g de difenil-
(2-piperidiletíl)-acetamida y 15 g de bromuro de cinamilo y se ca
lientan durante 5 horas hasta la ebullición. Después de enfriamien
to, el bromocinamilato de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida se
separa por cristalización en forma de denso pastel de cristales.
Se filtra por aspiración y se recristaliza en alcohol. P. f. =
217° - 218°.

Ejemplo 7

95 Se calientan durante 5 horas hasta la ebullición, en 30 cm³
de alcohol n-butílico, 15 g de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida
y 15 g de cloruro de cinamilo. Después del enfriamiento, se mez



253612

100 cta con éter, separándose por precipitación el clorocinamolato de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida. Se vierte el éter, se disuelve el residuo en agua, se filtra y se concentra en el vacío, hasta la sequedad, el producto claro de filtración. Se disuelve el residuo en una cantidad cuadruple de alcohol y se mezcla con éter hasta un comienzo de enturbiamiento. El clorocinamolato de difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida se separa por cristalización y tiene su punto de fusión a 192º - 193º, con descomposición.

105

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 15 de Diciembre de 1950, bajo el número F 5269 IVc / 12p, y el 15 de Octubre de 1951, bajo el número F 7339 IVc / 12p, se acogea a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión. Igualmente esta Patente de Invención se acoge a los beneficios del Convenio para la rehabilitación de derechos de Propiedad Industrial entre España y la República Federal de Alemania, de acuerdo con la parte I del mismo, artículos 1º y 2º (Boletín Oficial del Estado 26 de Junio de 1959).

110

115

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

- 1). Procedimiento para la obtención de compuestos cuaternarios, caracterizado por transformarse difenil-(2-piperidiletíl)-acetamida con halogenuros de alquilo o de aralquilo.
- 115 2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS CUATERNARIOS.

Este Memoria consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 20 de Noviembre de 1.959

Carabana