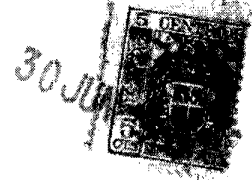




259313

PATENTE DE INVENCION

CIBA, Case H 8.



Memoria Descriptiva **259313**

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres".

=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

=====

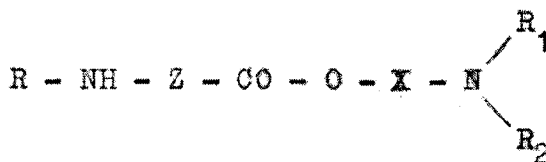
Es conocido, que ciertos ésteres del ácido p-butanilaminobenzoico tienen efecto anéstésico local. De este grupo se han acreditado como medicamentos el éster 2-dimetiloamino-etílico (Tetracaina) y el éster del éter monometílico del glicol polietilénico (Benzononantina).

5.

259313

En el primer caso, la solubilidad en agua está acondicionada por el resto básico resp. su hidrocioruro, en el segundo, por el resto polietérico.

5. La presente invención se refiere ahora a un procedimiento para la obtención de tales ésteres del ácido p-amino-benzoico N-monosustituídos, que en la parte alcohólica contienen tanto un resto básico como también de poliéter, y de sus sales. Los nuevos compuestos se caracterizan por la siguiente fórmula:



10. donde R está por un resto hidrocarburo bajo de carácter alifático con 3 - 7 átomos de carbono, Z significa un resto fenilénico-(1,4), X representa un resto alquilénico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono que separan el átomo de oxígeno del átomo de nitrógeno, R₁ significa un resto oxipolietileno-~~ari~~-etilico ~~eterizado~~ con un alcohol bajo con 2-10 restos de etileno-~~ari~~ y R₂ tiene el mismo significado como R₁ o representa un resto alquílico bajo.

15. En los nuevos compuestos, el hidrocarburo de carácter alifático R es preferentemente un alquilo, cicloalquilo o resto cicloalquilo-alquílico, tal como un propilo, butilo, pentilo, hexilo o resto heptílico, recto o ramificado, ligado en cualquier lugar, un resto ciclopentílico, ciclohexílico, ciclopentilo-metílico, ciclohexilo-metílico, ciclopentilo-etílico, ciclohexilo-etílico, metilo-ciclopentilo-metílico o ciclobutilo-propílico.

20. El resto fenilénico (1,4) Z está preferentemente sin

25.

259313

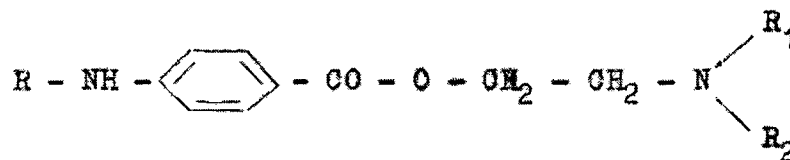


sustituir; pero también puede estar sustituido, preferentemente por un grupo oxi libre o un resto alcoxi bajo, tal como metoxi o etoxi, estando este grupo preferentemente en la posición O hacia el grupo carboxílico. El resto alquilénico X posee preferentemente 2-4 átomos de carbono y es

- 5. por ejemplo un etileno, resto propilénico-(1,3), propilénico-(1,2) o un resto butilénico. El resto alquílico bajo del grupo etérico final en el resto R₁, así como en caso dado, del resto alquílico bajo R₂, son ante todo metilo, etilo, propilo o restos isopropílicos.
- 10.

Estos nuevos ésteres poseen valiosas propiedades biológicas. Tienen un efecto anestésico local y son anestésicos de receptores de dilatación. También es sorprendente la actividad extraordinariamente elevada de los nuevos compuestos. Sin embargo, su compatibilidad es buena, por ejemplo, se obtiene del cociente efecto irritador local: efecto anestésico local un margen terapéutico muy favorable. Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula

15.



20.

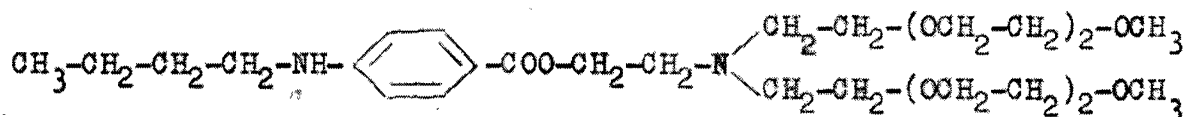
donde R representa el resto n-pentílico, n-hexílico o n-heptílico, ante todo sin embargo el resto n-butílico, R₁ posee la fórmula

259313



donde n es un número entero de 2 - 10, especialmente 2 y R₂ tiene el mismo significado como R₁ o representa metilo, y en primer lugar el éster N,N-di-(metoxi-di-etilenoxi-etilo)-amino-etanólico del ácido p-n-butilamino-benzoico de la fórmula

5.



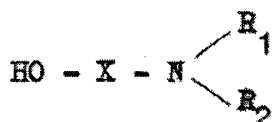
o sus sales.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí ya conocidos. Así se puede el ácido benzoico, de la fórmula



10.

transformar en forma usual en su éster con alcoholes de la fórmula



donde R, Z, X y R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado. Para ello se reaccionan por ejemplo los ácidos mencionados, en caso dado en forma de sus derivados funcionales reaccionables, o de sus sales, con los alcoholes básicos indicados, en caso dado, en forma de sus derivados funcionales reaccionables, o sus sales.

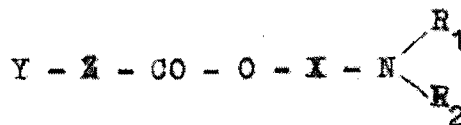
15.



2593 13

- Aquí se puede proceder reaccionando los correspondientes ácidos benzoicos con los alcoholes básicos mencionados, ventajosamente utilizando los catalizadores de esterificación usuales, o reaccionando los ácidos benzoicos, por ejemplo en forma de sus anhídridos, halogenuros o ésteres de alcoholes fácilmente volátiles, con los mencionados alcoholes básicos, con ventaja, en presencia de medios de condensación básicos, tal como piridina, hidruro sódico o alcoholatos metálicos, en caso dado, aquellos de los correspondientes alcoholes básicos.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en que en los compuestos de la fórmula



- donde Z, X y R₁ y R₂ tienen el significado de arriba e Y está por un resto transformable en el grupo R-NH arriba indicado, Y se transforma, directamente o por etapas, en el grupo R-NH.

- Y puede ser por ejemplo un grupo amínico libre que, se alquila en forma en sí conocida, por ejemplo, por reacción con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula R-OH o por reducción en presencia de un compuesto oxo que, durante la reducción, dé el mencionado alcohol, o por reducción partiendo de la correspondiente base de Schiff, pudiéndose el grupo amínico formar también bajo las condiciones de reacción, por ejemplo de un grupo nitro. Además, un grupo de la fórmula



259313

significa un resto dissociable por hidrogenólisis, por ejemplo un resto bencílico o carbobenzoxi, se puede transformar hidrogenolíticamente en el grupo -NH-R.

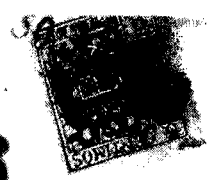
5. Las reacciones se efectúan en presencia o en ausencia de diluyentes y/o medios de condensación o catalizadores, a temperatura normal o más aumentada, en recipientes abiertos o cerrados bajo presión.

10. Digno de observación es que los nuevos ésteres básicos, por regla general, también en forma de la base libre, muestran una considerable solubilidad en agua. Estas soluciones de las bases libres poseen la característica de que al calentarse a una temperatura determinada, dependiente de la concentración, se enturbian. Este valor de temperatura, determinado en una solución al 10 %, se denomina el punto de enturbiamiento y es, para el compuesto correspondiente, una constante física.

15. En comparación con la tetracaina, los nuevos ésteres básicos tienen la ventaja de que también con valores pH superiores, por ejemplo con pH 6 hasta 8, se pueden preparar soluciones acuosas sin tener que temer una precipitación de la sustancia activa. El valor pH se puede escoger arbitrariamente, ajustándole mediante adición de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico, a la solución acuosa de la base libre.

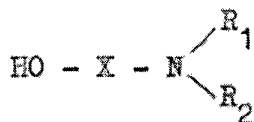
20. Una solución acuosa de éstas contienen con valor pH 7 una mezcla de un nuevo éster básico en forma libre y su sal con el ácido correspondiente. Se pueden, por lo tanto, de esta manera graduar las soluciones de los nuevos compuestos al valor pH del tejido biológico en el cual se hayan de inyectar. Se evitan, mediante esta
- 25.
- 30.

259313



graduación al valor pH óptimo, daños en los tejidos, además se puede aprovechar la ventaja de que las anestésicas locales con mayor valor pH son más eficaces que las de con menos valor.

5. Los compuestos mencionados como materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos. Los materiales de partida de la fórmula



10. donde X, R₁ y R₂ tienen el significado indicado al principio, forman asimismo un objeto de la presente invención. Se obtienen mediante reacción de amidas de la fórmula XO - X - NH₂ con ésteres reaccionables, por ejemplo halogenuros o ésteres del ácido arilsulfónico de alcoholes de la fórmula R₁-OH y en caso dado alquilización del alcohol de la fórmula XO - X - NH - R₁ formado.
- 15.

La invención abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en las cuales se parte de compuestos, que se obtienen en cualquier etapa del procedimiento como productos intermedios, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o las materias de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus sales.

20.

- Según la forma de ejecución del procedimiento se obtienen los nuevos compuestos en forma de las bases libres o de sus sales. De las sales se pueden obtener en
- 25.

259313

- forma usual las bases; las bases libres se pueden transformar según métodos conocidos en las sales. Para la formación^{de}/sales de aplicación terapéutica son especialmente adecuados los ácidos orgánicos tales como por ejemplo
5. los ácidos halogenohidrogénicos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carbónicos o sulfónicos, alifáticos, alícíclicos, aromáticos, o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico,
 10. tártrico, cítrico, ascorbínico, hidroximaleínico, dihidroximaleínico, o pirogálico; ácido fenil-acético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-amino-salicílico; ácido metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; ácido toluenosulfónico,
 15. ácidos naftalinsulfónicos o ácido sulfanílico; metionina, triptofano, lisina, arginina, cisteína o ácido glutamínico.
- Las sales obtenidas se pueden transformar en las bases libres, las bases libres en sus sales.

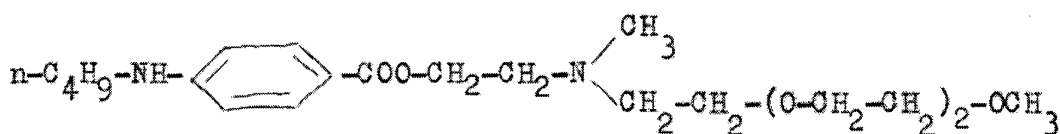
- Los nuevos compuestos se pueden emplear como
20. medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Se pueden aplicar, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan a éstos o a sus sales en mezcla con material vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical.
 25. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos,
 30. vaselina, colesteroína y otros vehículos medicinales

259313

- conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo en forma de tabletas, grageas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán
5. materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o ahuecadores. Pueden asimismo contener otros materiales de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según métodos usuales.
10. La invención se describe en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
- EJEMPLO 1.
- En unos aparatos de destilación de vacío, provistos de refrigerador descendente y un embudo de goteo, cuya
15. salida llega hasta el fondo de la vejiga de destilación, se mezcla n 9,9 g de N-(metoxi-diétilenoxi-etilo)-N-metilaminoetanol, 6,6 g de éster etílico del ácido p-n-butilo-amino-benzoico, 0,24 g de fina dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite de parafina y 40 cm³ de tolueno
20. abs. Se evacua a 90-100 Torr y el tolueno se destila lentamente mediante calentamiento en un baño de aceite de 100-110°. El alcohol básico se transforma en parte por el hidruro sódico en la sal sódica bajo formación de hidrógeno, con lo que se acelera catalíticamente la
25. reesterificación. El etanol, que se forma según progresa la reacción, se destila continuamente con el tolueno. Para terminar la reacción se retiran los últimos restos de tolueno mediante evacuación a 10-20 Torr. Se agregan aún dos veces 40 cm³ de tolueno abs. y se destila y
30. evapora todo igual que arriba. Se recoge en benzol y se

259313

lava con solución de hidrogenocarbonato sódico saturada y con solución de carbonato sódico al 10 %. Después de destilar el benzol se obtienen 13 g de éster N-(Metoxi-dietilenoxi-etilo)-N-metilo-aminoetanólico del ácido p-n-butiloaminobenzoico de la fórmula



en forma de un aceite ligeramente amarillento. Para limpiar se puede destilar en alto vacío a 0,01 Torr a 200-210° o recibir en 150 cm³ de éter-éter de petróleo 1:2 y filtrar a través de una columna de 50 g de óxido de aluminio neutro de la actividad I. Después de eluir con éter-éter de petróleo y evaporar se obtiene el éster casi incoloro en forma aceitosa del índice de reflexión n_{20}^D 1,5312.

La solubilidad en agua depende muy grandemente de la temperatura; al mezclar con 10 veces la cantidad de agua se obtiene, a temperaturas por debajo de 2-3°, una solución clara, por encima de esta temperatura se forman dos capas, ya que el nuevo éster básico, a temperaturas más altas, es de muy difícil solubilidad en agua. Este límite de temperatura, en el presente ejemplo 2-3°, le denominamos punto de enturbiamiento.

El éster así obtenido puede, algunas veces, contener aún un poco de éster etílico inicial. Este se puede retirar de la siguiente manera: se disuelve en 100 veces su cantidad de agua, con ácido n-clorhídrico se

259313

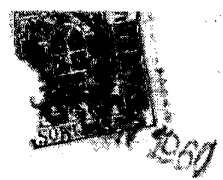


- gradua a un pH de 3,5 y se agita 3 veces con 30 veces la cantidad de éter. Después se retira el éter disuelto en vacío de la solución acuosa y con solución de hidróxido sódico se gradua a un pH de 6. La solución acuosa, así
5. obtenida, es totalmente clara e incolora y contiene además de un poco de sal común una mezcla del nuevo éster básico en su forma libre y como hidrocioruro. Se puede emplear directamente para la anestesia local. Para la obtención de la base libre se puede graduar con carbonato sódico
10. a un pH de 9 - 9,5 recibir la precipitación aceitosa en éter, secar con sulfato sódico y evaporar el éter.

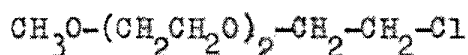
- El alcohol básico, empleado en la reesterificación de arriba como producto de partida, se puede obtener de la siguiente manera: 1150 g de éter tretileno-glicol-monometílico del punto de ebullición 131-133° (13 Torr) se mezclan
15. con 20 g de Carbo adsorbens y 750 cm³ de benzol abs. en un matraz redondo provisto de un refrigerador al reflujo y embudo goteador, en el plazo de 1 hora, bajo exclusión de humedad, con 725 cm³ de cloruro tionílico. Aquí llega
20. la mezcla de reacción a hervir. Se hierve durante la noche al reflujo. El exceso de cloruro tionílico y el benzol se destilan a continuación en vacío parcial. El residuo se filtra a través de tierra de infusorios fina, se lava con poco éter y se destila a 10 Torr. Se obtienen
25. 895 g de un aceite amarillo claro P.E.₁₀ 95-110°.

- La limpieza se puede lograr por destilación fraccionada, por ejemplo con una columna de destilación del diámetro 25 mm. 1200 mm de altura, llena de anillos de malla de alambre de acero cromo-níquel con puente,
30. diámetro 3 mm. 2700 mallas por cm², aislado con un

2593 13



5. envolvente de vacío plateado y provisto con dispositivo deflegmizante. Se destila a 9 Torr y se obtienen a 80-104° con una proporción destilado-retorno = 1:5, 65 g de destilado previo. Se sigue destilando entonces con una proporción de retorno de 1:2 y al P.E._g 104° se obtienen 700g de cloruro metoxi-dietilenoxi-etílico, incoloro, de la fórmula

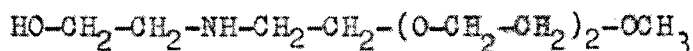


del índice de refracción n_{D}^{20} 1,4408 en forma químicamente pura.

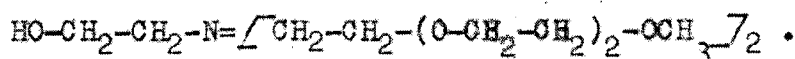
10. 109 g del mismo se gotean agitando en el plazo de 1 hora a 40 g de amin¹etanólica, que se calienta en un baño de vapor. Se calienta aún durante otra hora a 100°, se enfría a 20-30° y entonces se agregan lentamente 36 g de hidróxido potásico, disuelto en 70 cm³ de agua.

15. La mezcla de reacción se reparte varias veces entre cloroformo y solución de carbonato potásico semi-saturada, las soluciones clorofórmicas reunidas se secan con carbonato potásico y después de evaporar el cloroformo se obtienen 90 g de un aceite marrón. Este se compone de una mezcla

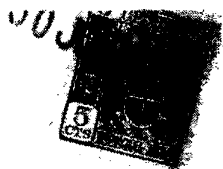
20. de N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol de la fórmula



y N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol de la fórmula



259313



El primero de los compuestos se metiliza ahora directamente en esta mezcla en bruto, en el átomo de nitrógeno, mediante calentamiento con 55 g de ácido fórmico al 98/100 % y 45 g de aldehído fórmico al 39% durante 14 horas.

- 5. Para la elaboración se reparte nuevamente varias veces entre cloroformo y solución de carbonato potásico acuoso semi-saturado. Las capas cloroformicas reunidas, secadas con carbonato potásico, dejan, después de evaporar y secar en vacío a 100°, un aceite marrón. En la destilación fraccionada en alto vacío se obtienen de él 42 g de N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-N-metilo-aminoetanol en forma de un aceite incoloro P.E. 0,01 85°, n_{20}^D 1,4510 y 40 g de N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol como aceite incoloro del P.E. 0,01 163°, n_{20}^D 1,4588.

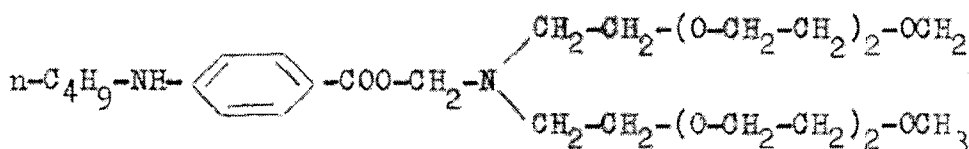
15. EJEMPLO 2.

En el aparato descrito en el ejemplo I se mezclan 4,4 g de éster etílico del ácido p-n-butiloamino-benzoico con 10,6 g del N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol descrito en el ejemplo 1 y 0,36 cm³ de solución de metilato sódico 4-n en metanol. La reacción se termina, igual que en el ejemplo 1, mediante la repetida adición y destilación de tolueno absoluto, calentando a 100-110°. Se reparte varias veces entre benzol y solución de carbonato sódico 2-n y al evaporar las capas benzólicas reunidas se obtienen 11 g de un aceite amarillo. Para la limpieza se puede recibir en éter-éter de petróleo 1:2, filtrar a través de 5 veces la cantidad de óxido de aluminio (columna) y eluir con éter-éter de petróleo 1:2. Se obtienen así 6 g de un aceite ligeramente tirando a amarillo del índice de refracción n_{20}^D 1,5166. Este es

30.

259313

el éster N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico, de análisis puro, del ácido p-n-butiloaminobenzoico de la fórmula



El punto de enturbiamiento (solución acuosa al 10 %) es de 26°.

5.

Si la reesterificación no se ha efectuado totalmente cuantitativa, entonces el producto final contiene aún algo de éster etílico del ácido p-butiloamino-benzoico. Este se puede retirar cuantitativamente con facilidad según el método descrito en el ejemplo 1.

10.

En lugar del método descrito en el ejemplo 1 para la obtención del N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol se puede emplear también el siguiente procedimiento: 475 g de cloruro metoxi-dietilenoxi-etílico

15.

(véase el ejemplo 1) se calientan con 600 g de amoníaco acuoso al 34% y 250 cm³ de isopropanol en un autoclave agitador durante 20 horas a 120-130°. Se deja enfriar y la mezcla de reacción se vierte en un matraz redondo.

20.

Después de enjuagar con 100 cm³ de agua se mezcla con 155 g de hidróxido potásico. Mediante calentamiento sobre el baño de vapor, al reflujo, se expulsa una gran parte del amoníaco. Después se agregan 150 g de carbonato potásico y se calienta aún durante 2 horas a 100°. De esta manera se expulsa aún algo de amoníaco. Se han formado

25.

dos capas, se separa la superior, que contiene el

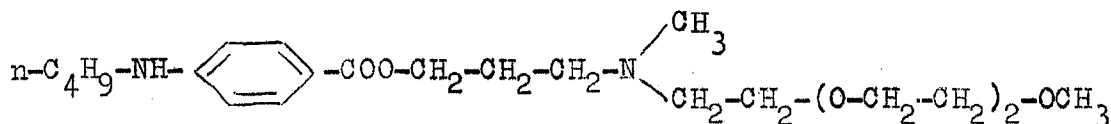
259313



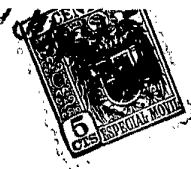
- isopropanol con la cantidad principal de las bases orgánicas, y la capa inferior acuosa se agita 2 veces con 200 cm³ de mezcla de isopropanol-cloroformo 1:4 (volumen). Las fases orgánicas se lavan consecutivamente dos veces
5. con 100 cm³ de solución de carbonato potásico saturado, Las fases orgánicas reunidas se secan con carbonato potásico. Después de destilar el disolvente se obtiene de éste una mezcla amínica, que se puede separar por destilación fraccionada. Se obtienen aquí 123 g de metoxi-dietilenoxi-etiloamina bidestilada de análisis puro del P.E. ₁₁ 106^o n_{20}^D 1,4395 en forma de un aceite incoloro y 140 de la di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amina bidestilada del P.E. _{0,02} 151^o, n_{20}^D 1,4485. De esta última se obtiene
10. en la reacción en el autoclave con algo más de la cantidad teórica de óxido etilénico, en rendimiento casi teórico,
15. el N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol.

EJEMPLO 3.

- 6,6 g de éster etílico del ácido p-n-butilamino-benzoico, 10,6 g de γ -N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amino-7-propanol y 0,054 g de metilato sódico
20. se reesterifican como descrito en el ejemplo 1. Después de la elaboración se obtiene un producto aceitoso en bruto que se puede obtener en forma de análisis puro mediante destilación en alto vacío. El nuevo éster
25. γ -N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amino-7-propanólico del ácido p-n-butilamino-benzoico de la fórmula



259313

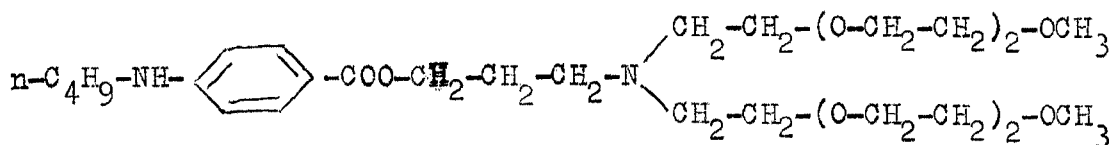


hierve en el P.E. 0,01 211° y es un aceite ligeramente amarillento, n_{20}^D 1,5285 punto de enturbiamiento (solución acuosa al 10 %) 2°.

5. El alcohol básico empleado como material de partida se puede obtener en forma análoga al producto intermedio en el ejemplo 1, empleando, en lugar de amina etanólica, la cantidad equivalente de γ -amino-propanol. El alcohol básico de análisis puro tiene el P.E. 0,01 95°, n_{20}^D 1,4536.

10. EJEMPLO 4.

4,4 g de éster etílico del ácido p-n-butilamino-benzoico, 11 g de γ -N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amino- γ -propanol y 0,036 g de metilato sódico se reesterifican como descrito en el ejemplo 1. Después de la elaboración se obtiene un producto en bruto aceitoso que, como descrito en el ejemplo 1, se puede obtener en forma de análisis puro mediante óxido de aluminio. El nuevo éster γ -N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amino- γ -propanólico del ácido p-n-butilamino-benzoico de la fórmula



20. es un aceite ligeramente amarillento, n_{20}^D 1,5130, punto de enturbiamiento (solución acuosa al 10 %) 26°.

El alcohol básico, empleado como producto de partida, se puede obtener en forma análoga al producto de partida en el ejemplo 1, empleando, en lugar de amina etanólica, la cantidad equivalente de γ -amino-propanol.

25.

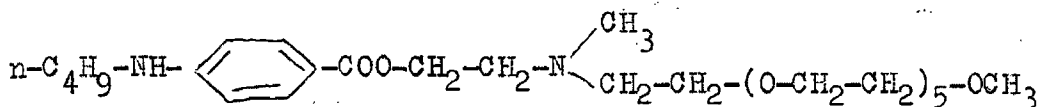


259313

El alcohol básico de análisis puro hierve en el P.E. 0,01 165°, n_{20}^D 1,4601.

EJEMPLO 5.

5. 4,4 g de éster etílico del ácido p-n-butilamino-benzoico, 10,6 g de N-metilo-N-(metoxi-pentaetilenoxi-etilo)-aminoetanol y 0,036 g de metilato sódico se reestereifican como descrito en el ejemplo 1. Después de la elaboración se obtiene un producto aceitoso que, como descrito en el ejemplo 1, mediante óxido de aluminio se puede obtener en forma de análisis puro. El nuevo éster N-metilo-N-(metoxi-pentaetilenoxi-etilo)-amino-etanólico del ácido p-n-butilamino-benzoico de la fórmula
- 10.



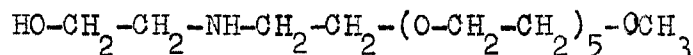
es un aceite ligeramente amarillento n_{20}^D 1,5168 punto de enturbiamiento (solución acuosa al 10%) 36°.

15. El alcohol básico, empleado como producto de partida, se prepara de la siguiente manera: 7,3 g de amina etanólica se preparan en un matraz redondo y se gotean 25,9 g de éster del ácido benzolsulfónico del éter hexaetilenoglicol-monometilico a 60° agitando durante 1 hora; se deja reposar durante 3 horas a 60° y se agregan 3 g de hidróxido potásico disueltos y 50 cm³ de agua. La mezcla de reacción se reparte varias veces entre cloroformo y solución de carbonato potásico semi-saturada, los extractos clorofórmicos reunidos se secan con carbonato potásico y después de evaporar el cloroformo se obtienen
- 20.
- 25.

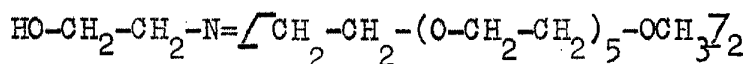


259313

18,8 g de un aceite amarillo. Este se compone de una mezcla de N-(metoxi-pentaetilenoxi-etilo)-aminoetanol de la fórmula



5. y N,N-di-(metoxi-pentaetilenoxi-etilo)-aminoetanol de la fórmula



El primer compuesto se metiliza ahora directamente en esta mezcla en bruto en el átomo de nitrógeno, mediante calentamiento con 6,4 g de ácido fórmico al 98/100 % y 5,5 g de aldehído fórmico al 39% durante 20 horas al reflujo.

10. Para la elaboración se distribuye nuevamente varias veces entre cloroformo y solución de carbonato potásico acuoso semi-saturado. Las capas clorofórmicas reunidas, secadas con carbonato potásico, dejan, después de evaporar y secar en vacío a 100°, un aceite amarillo. En la destilación fraccionada en alto vacío se obtienen 9 g de N-metilo-N-(metoxi-pentaetilenoxi-etilo)-aminoetanol en forma de un aceite amarillento. P.E. 0,01 158°, n_{20}^D 1,4602.

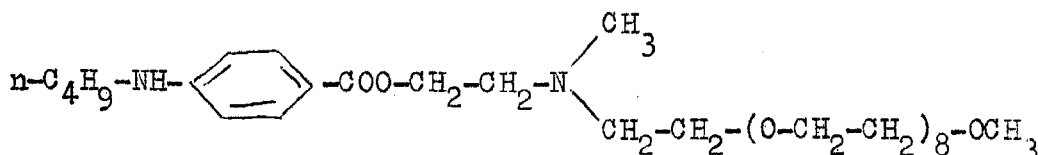
EJEMPLO 6.

20. 4,4 g de éster etílico del ácido p-n-butiloamino-benzoico, 14,5 g de N-metilo-N-(metoxi-octaetilenoxi-etilo)-aminoetanol y 0,036 g de metilato sódico se reesterifican como descrito en el ejemplo 1. Después de la elaboración se obtiene un producto aceitoso que, como descrito en el ejemplo 1, se puede obtener, mediante óxido de aluminio,

259313



en forma de análisis puro. El nuevo éster N-metilo-N-(metoxi-octaetilenoxi-etilo)-amino-etanólico del ácido p-n-butil-amino-benzoico de la fórmula



es un aceite ligeramente amarillento, n_{20}^D 1,5086, punto de enturbiamiento (solución acuosa al 10 %) 54°.

5.

El alcohol básico empleado como producto de partida se puede obtener en forma análoga al producto de partida del ejemplo 5, empleando, en lugar del éster del ácido benzolsulfónico del éter hexaetilenoglicol-monometilico,

10.

la cantidad equivalente de éster del ácido benzolsulfónico de éter nonaetilenoglicol-monometilico. El alcohol básico de análisis puro hierve en el P.E._{0,01} 210°; n_{20}^D 1,4630.

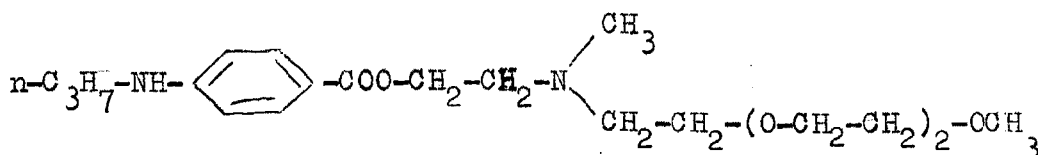
EJEMPLO 7.

15.

15 g de N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol, 9,3 g de éster etílico del ácido p-n-propil-amino-benzoico y 0,24 g de dispersión de hidruro sódico al 50% se reesterifican en la forma descrita en el ejemplo 1 y se elabora. Se obtienen 14,5 g de éster N-metilo-N-

20.

(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-n-propilaminobenzoico de la fórmula



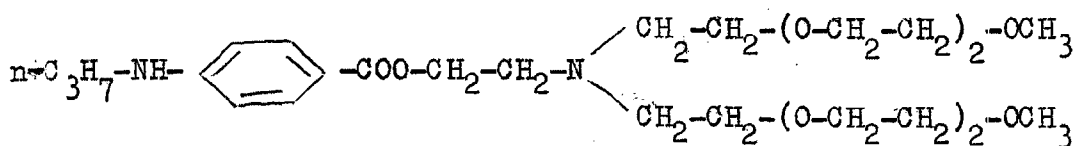
2593 13



como aceite ligeramente amarillento del índice de refracción $n_{20}^D = 1,5329$. El punto de enturbiamiento de una solución acuosa al 10 % es de 9°.

EJEMPLO 8.

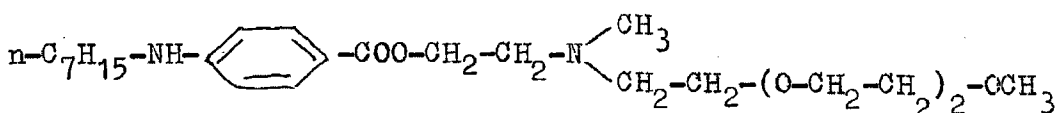
5. 11 g de N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amino-etanol, 4,1 g de éster etílico del ácido p-n-propilamino-benzoico y 0,1 g de dispersión de hidruro sódico al 50 % se reesterifican según el método descrito en el ejemplo 1 y se elabora. Se obtienen 7,4 g de éster
10. N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-n-propilamino-benzoico de la fórmula



como aceite ligeramente amarillento del índice de refracción $n_{20}^D = 1,5173$. El punto de enturbiamiento de una solución acuosa al 10% es de 30°.

15. EJEMPLO 9.

- 5,3 g de éster etílico del ácido p-n-heptilamino-benzoico, 6,7 g de N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol y 0,1 g de dispersión de hidruro sódico al 50% se reesterifican según el método descrito en el ejemplo
20. 1 y se elabora. Se obtienen 6,5 g de éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-n-heptilaminobenzoico de la fórmula





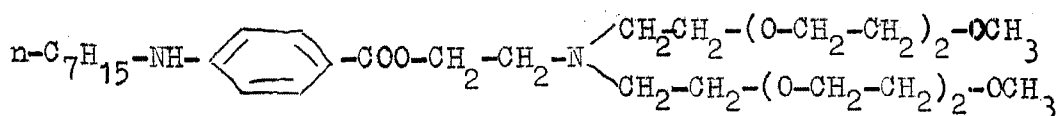
como aceite ligeramente amarillento del índice de refracción $n_{\frac{D}{20}} = 1,5205$. El nuevo éster se disuelve claramente en ácido clorhídrico diluido. La base libre es, hasta un 1%, soluble en agua a 0°, pero insoluble a temperaturas más elevadas.

5.

EJEMPLO 10.

5,2 g de éster etílico del ácido p-n-heptilamino-benzoico, 10,6 g de N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol y 0,1 g de dispersión de hidruro sódico al 50% se reesterifican según el método descrito en el ejemplo 1 y se elabora. Se obtienen 8 g de N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-n-heptilamino-benzoico de la fórmula

10.



como aceite incoloro del índice de refracción $n_{\frac{D}{20}} = 1,5116$.

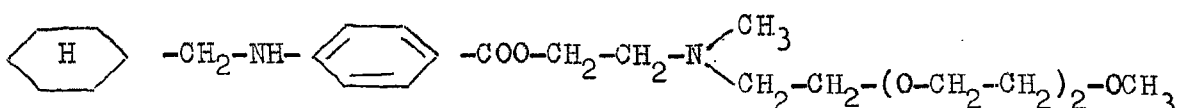
15.

El punto de enturbiamiento de una solución acuosa al 10% es de 21°, el de una solución al 1% de 28°.

EJEMPLO 11.

7,8 g de éster etílico del ácido p-ciclohexil-metilamino-benzoico, 10 g de N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol y 0,15 g de dispersión de hidruro sódico al 50% se reesterifican según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y se elabora. Se obtienen 8 g de éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-ciclohexilmetilaminobenzoico de la fórmula

20.



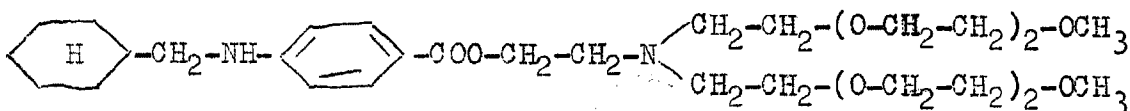
259313



como aceite incoloro del índice de refracción $n_{20}^D = 1,5382$. El punto de enturbiamiento de una solución acuosa al 1% es de 3°.

EJEMPLO 12.

5. 5,2 g de éster etílico del ácido p-ciclohexilmetilamino-benzoico, 10,6 g de N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico y 0,1 g de dispersión de hidruro sódico al 50% se reesterifican según el método descrito en el ejemplo 1 y se elabora. Se obtienen 9,4 g de éster
10. N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-ciclohexilmetilaminobenzoico de la fórmula



como aceite incoloro del índice de refracción $n_{20}^D = 1,5232$. El punto de enturbiamiento de una solución acuosa al 10% es de 20°, el de una solución al 1% de 27°.

15. EJEMPLO 13.

20. 2 g de cloruro p-nitrobenzoílico se hierven al reflujo durante breve tiempo en una solución de 2,2 g de N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol en 20 cm³ de éter absoluto. Se enfría a 20° y se agita con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n. La capa acuosa lavada con éter fresco se filtra, se pone alcalina con potasio y se extrae con éter. De la solución etérica secada con sulfato sódico se obtiene, al evaporar el éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido
25. p-nitrobenzoico, que hierve a 0,01 Torr a 190°. 3,7 g del mismo se hidrizan en etanol junto con 0,8 g de aldehído butírico, 0,5 g de acetato sódico y 1 g de níquel Raney a

259313



- temperatura de ambiente. Despues de consumidos 0,04 mol. de hidrógeno se elabora filtrando, lavando con etanol y evaporando los filtrados reunidos. El residuo pesa 3,1 g y se compone de éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-butilaminobenzoico. Este se puede cromatografiar sobre óxido de aluminio con éter-éter de petróleo y tiene el índice de refracción $n_D^{20} = 1,5312$; es idéntico al producto del ejemplo 1.

EJEMPLO 14.

10. 1,56 g de cloruro p-aminobenzoílico se hierven durante corto tiempo al reflujo con 50 cm³ de éter abs. que contiene 0,4 g de clorohidrógeno y 2,22 g de N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol. A continuación se agita con 40 cm³ de solución de carbonato sódico 2-n,
15. la solución etérica se evapora y el residuo, compuesto de éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-aminobenzoico, se recibe en etanol. Despues de agregar 0,75 g de aldehido butírico se hidriza agitando en presencia de una cantidad catalítica de óxido de platino
20. y de 1 g de acetato potásico en una atmósfera de hidrógeno. Se obtienen así, despues de filtrar y evaporar, 2,9 g de éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-butil-aminobenzoico que se puede limpiar por destilación a 0,01 Torr y es idéntico al producto descrito
25. en el ejemplo 1.

EJEMPLO 15.

30. 2,7 g de ácido N-bencilo-p-n-propiloaminobenzoico se hierven al reflujo durante varias horas con 30 cm³ de benzol y 7 cm³ de cloruro tionílico. A continuación se evapora a 40-50° en vacío los disolventes y se agrega una solución

259313



- de 2,23 g de N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanol en 30 cm³ de benzol. Se hierve al reflujo durante 1 hora, se enfría y se agita con 30 cm³ de solución de carbonato sódico 2-n. El benzol se evapora en vacío y el residuo, compuesto de éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido N-bencilo-p-n-propilaminobenzoico se hidriza en 30 cm³ de ácido acético glacial en presencia de 1 g de carbón de paladio al 5%. De esta manera se disocia el resto bencílico como tolueno y se forma el éster N-metilo-N-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-aminoetanólico del ácido p-n-propilobenzoico. Para limpiar, se recibe en 150 cm³ de éter, se filtra y, enfriando internamente con hielo, se agita con 150 cm³ de solución de hidróxido sódico 5-n. El nuevo éster se mantiene disuelto en éter y se puede destilar en alto vacío, P.E._{0,01} 190-200°; éste es idéntico al producto descrito en el ejemplo 7.

N O T A

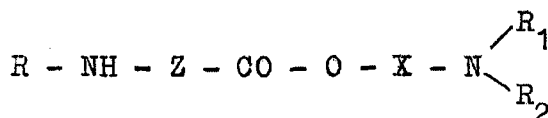
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 2 de julio de 1959, nº 75.205, y 7 de junio de 1960, Nº 6711/60, acogiendo 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

259313

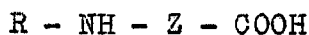


en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres"; caracterizándose por lo siguiente:

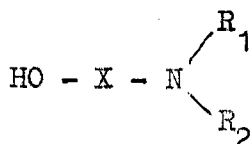
1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres, de la fórmula



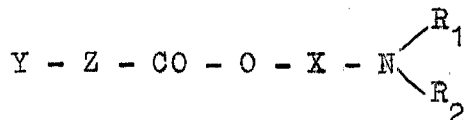
5. o de sus sales, donde R está por un resto hidrocarburo bajo de carácter alifático con 3-7 átomos de carbono, Z significa un resto fenilénico-(1,4), X representa un resto alquilénico bajo, con por lo menos dos átomos de carbono que separan el átomo de oxígeno del átomo de nitrógeno, R₁ significa un resto oxipolietilenoxi-etílico eterizado con un alcohol bajo con 2-10 restos de etilenoxi y R₂ tiene el mismo significado como R₁ o representa un resto alquílico bajo, caracterizado porque el ácido benzoico de la fórmula
- 10.



15. se transforma, en forma usual, en su éster con alcoholes de la fórmula



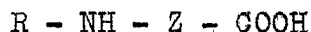
donde R, Z, X y R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, o en los compuestos de la fórmula



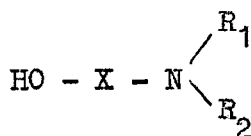
259313

- donde Z, X y R₁ y R₂ tienen el significado de arriba indicado e Y está por un resto transformable en el grupo R-NH arriba definido, Y se transforma directamente, o por etapas, en el grupo R-NH y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en las bases libres o las bases obtenidas en las sales.
- 5.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los ácidos benzoicos de la fórmula



- en caso dado en forma de sus derivados funcionales reaccionables, o las sales, se reaccionan con alcoholes básicos de la fórmula
- 10.



en caso dado en forma de sus derivados funcionales reaccionables o de sus sales, teniendo R, Z, X y R₁ y R₂ el significado indicado en la reivindicación 1^a.

15. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque un ácido benzoico de la fórmula mostrada en la reivindicación 2, o un derivado reaccionable del mismo, se esterifica con un alcohol básico de la

259313

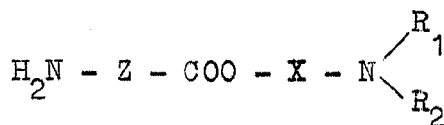
30 JUN. 1955



fórmula mostrada en la reivindicación 2ª.

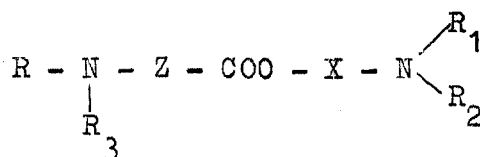
- 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1-3, caracterizado porque se emplea un éster de un ácido benzoico de la fórmula mostrada en la reivindicación 2ª con un alcohol fácilmente volátil.
- 5.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en los compuestos de la fórmula



- donde Z, X y R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, el grupo amínico se transforma por alquilización en el grupo R-NH, donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
- 10.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula



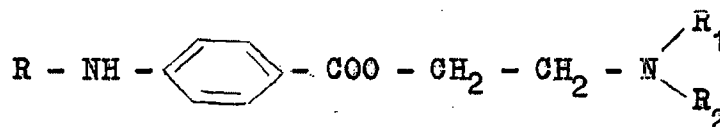
- donde Z, X, R, R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y R₃ significa un resto disociable por hidrogenólisis, se hidrogenolizan.
- 15.

- 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula mostrada en el ejemplo 1 o sus sales, donde R es un resto alquílico, cicloalquílico o cicloalquilo-alquílico conteniendo 3-7 átomos de carbono,
- 20.

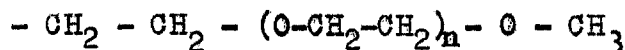
30 JUN 1954
259313
BUREAU OF PATENTS
WASHINGTON 25, D.C.

5. Z un resto fenilénico-(1,4) sin sustituir, X un resto alquilénico mostrando 2-4 átomos de carbono, que separa el átomo de oxígeno del átomo de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, R₁ significa un resto oxipolietilenoxi-etílico esterizado con restos 2-10-etilenoxi con 1-3 átomos de carbono y R₂ tiene el mismo significado o representa un resto alifático con 1-3 átomos de carbono.

10. 8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula

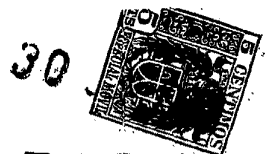


o sus sales, donde R significa el resto n-butílico, n-pentílico, n-hexílico o n-heptílico, R₁ posee la fórmula

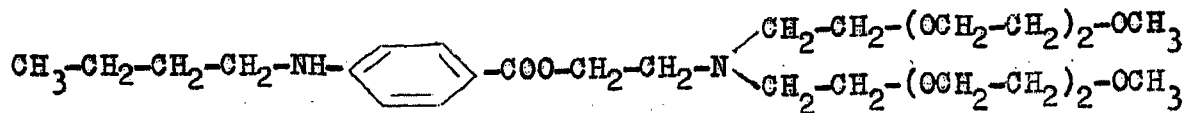


15. donde n representa un número entero de 2-10 y R₂ tiene el mismo significado como R₁ o representa metilo.

20. 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se obtiene el éster N,N-di-(metoxi-dietilenoxi-etilo)-amino-etanólico del ácido p-n-butilamino-benzoico de la fórmula



259313



o sus sales.

10^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se parte de los compuestos que se obtienen en cualquier etapa del procedimiento como productos intermedios y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o un material de partida se emplea en forma de sal.

11^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 de junio de 1960.

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO

PPA

