



304602

MEMORIA DESCRIPTIVA

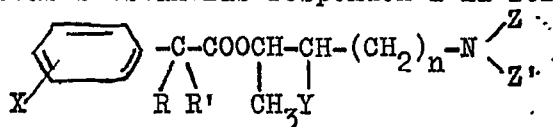
DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA, A FAVOR DE LA SOCIEDAD UCB (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN) S.A. DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN SAINT-GILLES-IEZ-Bruselas, 4 calzada de Charleroi

s o b r e:

"PROCEDIMIENTO PARA LLEVAR A CABO LA OBTENCION DE NUEVOS ÉSTERES DE AMINO-ALCOHOLES SECUNDARIOS".

La presente invención tiene por objeto nuevos ésteres de amino-alcoholes secundarios y su preparación:

Estas nuevas substancias responden a la fórmula general:



en la cual X es un átomo de hidrógeno, un halógeno, un radical alquílico, alkóxido, carbalkóxido, amino o alquil-carbamilo,

Y es un átomo de hidrógeno o un radical alquílico,



Z y Z' representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o que constituye en unión con el átomo de nitrógeno un heterociclo,

5 R y R' representan cada uno un radical alquilo inferior o que forme junto con el átomo de carbono en alfa con relación al grupo-COOH un carbociclo o un heterociclo,

n es el número entero 0,1,2,3 ó 4.

10 La invención se refiere igualmente a las sales de adición ácidas de estos éteres nitrogenados con ácidos minerales u orgánicos.

Se ha comprobado que los ésteres de amino-alcoholes secundarios que responden a la fórmula general antes citada están dotados de propiedades terapéuticas interesantes y en particular de una actividad notable contra la tos, en la prueba de R.ENGELHORN (Arzn.Forsch.10, (1960), 785-94) basado en la estimulación mecánica de la tráquea de un gato anestesiado. Así en ésta prueba el clorhidrato de 4-fenil-tetra-hidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2 (ejemplo 1) y el citrato de 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 5-(N-dietilamino)-pentilo-2 (ejemplo 2) tienen una actividad respectivamente igual y superior a la de la codeína. Los productos de la presente invención se pueden preparar por los métodos clásicos utilizados para la obtención de amino-ésteres en particular por la acción del cloruro de ácido carboxílico apropiado sobre el amino-alcohol secundario considerado.

25 Los cloruros de ácidos carboxílicos utilizados para la preparación de los compuestos conformes a la invención se obtienen partiendo de los ácidos correspondientes. Así, los cloruros de 4-(X-fenil)-tetrahidropirano-4-carbonilo utilizados para la preparación de ciertos compuestos conformes a la presente invención

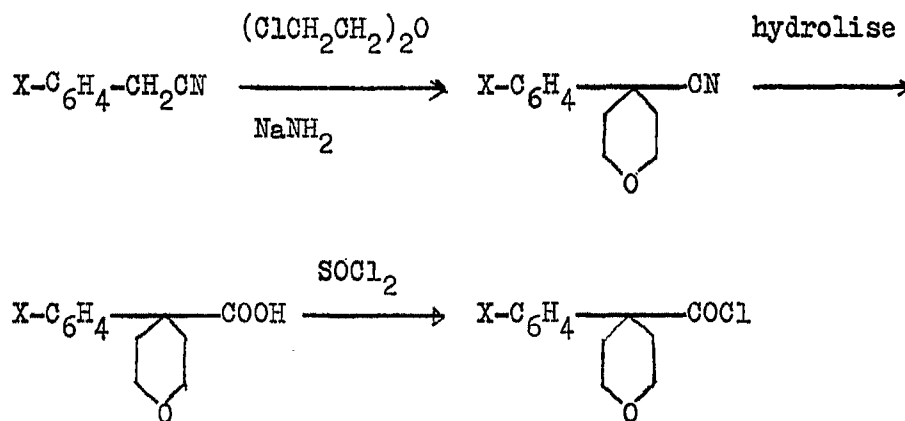
30



1964

304602

se obtienen por métodos conocidos tratando los ácidos correspondientes con el cloruro de tionilo. Estos ácidos se sintetizan partiendo de los nitrilos correspondientes por los métodos clásicos. En cuanto a éstos nitrilos, a saber los 4-ciano-4(X-fenil)-tetrahidropiranos, se preparan por el método descrito por O.EISLEB (Ber.74, (1942), 1447), por condensación del fenil-acetonitrilo correspondiente con el bis-(cloretil)- eter en presencia de un compuesto de sodio. El esquema de reacción siguiente dá cuenta de las diferentes etapas de la síntesis de los cloruros de 4-(X-fenil)-tetrahidropirano-4-carbonilo utilizados para la preparación de ciertos amino-ésteres de la presente invención:



Teniendo en cuenta que los productos de la presente invención son básicos, se pueden aprovechar sus sales solubles en el agua para su aislamiento y/o su purificación e igualmente para la preparación de sus soluciones acuosas administrables. Ni que decir tiene que únicamente las sales formadas partiendo de ácidos farmacéuticamente aceptables son las que se pueden utilizar para aplicaciones terapéuticas. Tales ácidos son bien conocidos para el experto en la materia, por ejemplo, los ácidos clorhídricos, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, benceno-sulfónico, maleico, etc.; Estas sales se pueden preparar adoptando los métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto bá



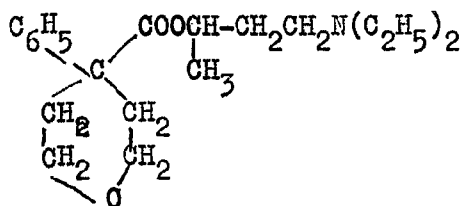
1964

304602

sico con un equivalente del ácido escogido en solución alcohólica. Se pueden seguir igualmente otros procedimientos.

Los ejemplos siguientes se dan a título de ilustración de la invención pero sin limitar su alcance.

5 Ejemplo 1. 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2.



10 Se calientan a reflujo durante 5 horas 78,7 g. de cloruro de 4-fenil-tetrahidropirano-4-carbonilo y 50,7 g. de 4-(N-dietilamino)-butanol_2 en 200cm³ de tolueno anhidro. Se enfria el medio de reacción y después se le añaden 200 ml. de agua y 150 ml. de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. Se decanta la tanda orgánica y se lava tres veces utilizando cada vez 100 ml. de agua. Se seca la tanda orgánica sobre sulfato sódico, se hace salir al disolvente y se destila el residuo a presión reducida. Asi' se obtienen 97,5 g. de 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2. Punto de ebullición 150°C/0, 1 mm. Hg. Rendimiento: 83,7 %.

15 El éster así obtenido se transforma en su clorhidrato disolviéndolo en isopropanol y tratando la solución alcohólica con una solución etérea de ácido clorhídrico en ligero exceso.

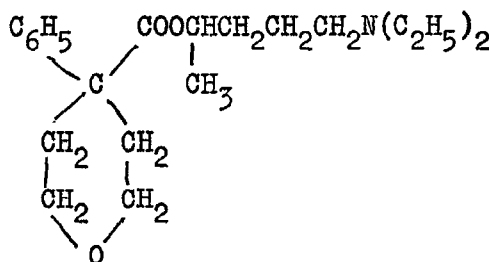
Punto de fusión del clorhidrato: 136°C.

Punto de fusión del citrato obtenido según el método clásico en una mezcla etanol-eter: 108-110°C.

25 Ejemplo 2. 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 5-(N-dietilamino)-pentilo-2.



1964



3046 J2

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 22,4 g. de cloruro de 4-fenil-tetrahidropirano-4-carbonilo y de 15,9 g. de 5-(N-dietilamino)-pentanol-2 en 100 ml. de tolueno anhidro.

5 Se enfría la mezcla y después se la añaden 100 ml. de agua y 50 ml. de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %. Se decanta la tanda toluénica y se lava tres veces utilizando 100 ml. de agua cada vez . Se seca la tanda toluénica sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a sequedad.

10 Se disuelve el residuo en 50 ml. de etanol y se le añade una solución caliente de 19,2 g. de ácido cítrico en 100 ml. de etanol. Se enfría y se le añade una pequeña cantidad de eter. El citrato de 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 5-(N-dietilamino)-pentilo-2 se cristaliza. Se obtienen 38,5 g. de un producto con un punto de fusión poco limpio a 100°C.

15 De la misma manera se han preparado los ésteres de amino-alcoholes secundarios siguientes:

4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 3-(N-dietilamino)-propilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 172-173 °C (partiendo de una mezcla isopropanol-eter)

20 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 3-(N-dietilamino)-propilo-2. Punto de ebullición de la base: 170°C/0,5 mm Hg.

4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dimetilamino)-butilo-2. Punto de ebullición de la base: 142°C/0,001 mm Hg.

25 4-O-metilfenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dimetilamino)-butilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 154°C (partiendo de



OCT 1964

3 000 02

acetona).

- 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 146°C (partiendo de una mezcla de isopropanol y eter).
- 5 4-p-metoxifenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2. Punto de fusión del citrato: 103°C (partiendo de una mezcla de etanol y eter).
- 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-di-isopropilamino)-butilo-2. Punto de ebullición de la base: 135-37°C/0,001 mm. Hg.
- 10 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-3-metilbutilo-2. Punto de ebullición de la base : 152°C/0,01 mm Hg. Punto de fusión del clorhidrato: 126°C (partiendo de la acetona).
- 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-morfolina)-butilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 148-49°C (partiendo de una mezcla de tolueno y eter).
- 15 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-piperidina)-butilo-2. Punto de ebullición de la base: 160°C/0,1 mm Hg. Punto de fusión del citrato: 86°C (partiendo de una mezcla de etanol y eter).
- 4-fenil-tetrahidrotiapiirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 156°C (partiendo del tolueno).
- 20 4-fenil-tetrahidrotiapiirano-4-carboxilato de 5-(N-dietilamino)-pentilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 154°C (partiendo del tolueno).
- 25 1-fenil-ciclohexano-1-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2. Punto de fusión del clorhidrato: 142°C (partiendo de una mezcla de isopropanol y eter).
- 1-metil-4-fenil-piperidina-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2. Punto de ebullición de la base: 140°C/0,005 mm Hg. Punto de fusión del dicitrato: 107°C (partiendo del etanol).
- 30



PAT. 1964

304602

2-etil-2-fenil-butilato de 4-(N-dietilamino)butilo-2. Punto de fusión del citrato: 121°C (partiendo del etanol).

Se han preparado los nuevos productos intermedios siguientes, utilizados para la preparación de ciertos amino-ésteres de la presente invención:

5

4-ciano-4-p-clorofenil-tetrahidropirano. Punto de ebullición: 137-140°C/1 mm Hg.

Acido 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carboxílico

Cloruro de 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carbonilo

10

Punto de ebullición: 145°C/0,2 mm Hg.

4-ciano-4-o-metilfenil-tetrahidropirano. Punto de ebullición: 124-125°C/0,01 mm Hg.

Acido 4-o-metilfenil-tetrahidropirano-4-carboxílico. Punto de fusión: 160-62°C.

15

Cloruro de 4-o-metilfenil-tetrahidropirano-4-carbonilo. Punto de ebullición: 178°C/15 mm Hg.

4-ciano-4-p-metoxifenil-tetrahidropirano. Punto de ebullición: 130°C/0,15 mm Hg.

Acido 4-p-metoxifenil-tetrahidropirano-4-carboxílico.

20

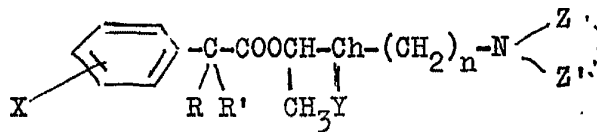
Cloruro de 4-p-metoxifenil-tetrahidropirano-4-carbonilo.

N O T A

En resumen; la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento para llevar a cabo la obtención de nuevos ésteres de amino-alcoholes secundarios, de fórmula general:

25



en la cual X es un átomo de hidrógeno, un halógeno, un radical alquilo alcoxí, carbalcoxí, amino o alquilcarbamiló; Y es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; Z y Z' representan un átomo de



1964

304602

- 10-2.
4-o-metilfenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dimetilamino)-butilo-2-.
 - 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-
5 butilo-2.
 - 4-p-metoxifenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2.
 - 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-di-isopropilamino)-butilo-2.
 - 10 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamina)-3-metilbutilo-2.
 - 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-morfolina)-butilo-2.
 - 4-fenil-tetrahidropirano-4-carboxilato de 4-(N-piperidina)-buti-
15 lo-2.
 - 4-fenil-tetrahidrotiapiirano-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2.
 - 4-fenil-tetrahidrotiapiirano-4-carboxilato de 5-(N-dietilamino)-pen-
tilo-2.
 - 20 1-fenil-ciclohexano-1-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2.
 - 1-metil-4-fenil-piperidina-4-carboxilato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2.
 - 2-etil-2-fenil-butirato de 4-(N-dietilamino)-butilo-2.
- 4^a.- Procedimiento para llevar a cabo la obtención de nuevos
25 ésteres de amino-alcoholes secundarios, caracterizado porque responde en cuanto a productos intermedios nuevos las substancias siguientes:
- 4-ciano-4-p-clorofenil-tetrahidropirano.
 - ácido 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carboxílico.
 - 30 Cloruro de 4-p-clorofenil-tetrahidropirano-4-carbonilo.

304602-2



4-ciano-4-o-metilfenil-tetrahidropirano.

ácido 4-o-metilfenil-tetrahidropirano-4-carboxílico.

cloruro de 4-o-metilfenil-tetrahidropirano-4-carbonilo.

4-ciano-4-p-metoxifenil-tetrahidropirano.

5 ácido 4-p-metoxifenil-tetrahidropirano-4-carboxílico.

cloruro de 4-p-metoxifenil-tetrahidropirano-4-carbonilo.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LLEVAR A CABO LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DE AMINO-ALCOHOLES SECUNDARIOS".

Según se describe en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina.

Madrid, - 2 OCT. 1964