



308051

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO Patente de invención por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE JOHANN MARGREITER
(súbdito austriaco)

RESIDENCIA Y DOMICILIO Radfeld nº 38 - Tirol (Austria)

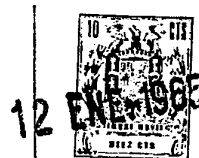
OBJETO "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE NUEVOS ESTERES DE ACIDO CARBOXILICO, BASICAMENTE SUSTITUIDOS".

Inventores: Johann Margreiter, de nacionalidad austriaca.
Albert Frank, de nacionalidad austriaca.
Alfred Kraushaar, de nacionalidad alemana.
Roland Schunk, de nacionalidad alemana.

Prioridad: Solicitud patente austriaca Nº A-232/64, del 13 de enero de 1.964.

.....

300000



1

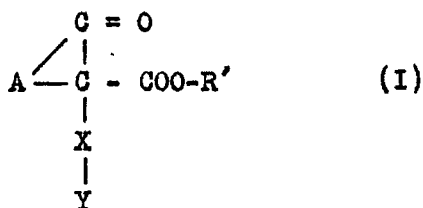
1

5

El presente invento se refiere a un procedimiento para la elaboración de nuevos ésteres de ácido carboxílico cicloalifáticos y básicamente sustituidos, de acción antitusiva o béquica.

10

Se ha encontrado que el éster de ácido carboxílico básicamente sustituido, de la fórmula general:



15

20

25

en que A representa un radical de alquileo eventualmente sustituido, con más de 4 átomos de carbono, preferentemente con más de 5 átomos de carbono y particularmente con 6 a 14 átomos de carbono en la cadena de alquileo, o un radical de alquileo sustituido con 3 ó 4 átomos de carbono en la cadena de alquileo, cuyos sustituyentes, eventualmente incorporando un átomo de carbono de la cadena de alquileo, pueden formar un anillo, por ejemplo un anillo de benceno unido por orto-fusión o un anillo de espirano; X es un radical de alquileo eventualmente sustituido, preferentemen-



te con hasta 5 átomos de carbono, particularmente etileno o propileno; Y es un radical básico eventualmente sustituido, con preferencia con átomo de nitrógeno terciario, en especial un grupo de dialquilamino o un radical heterocíclico saturado y eventualmente sustituido, como ser un radical de pirrolidino, piperidino, morfolino, tetrahidropiridino, hexametenimino o deca-hidro-quinolino;; y R' es un radical de aralquilo o aralquenilo eventualmente sustituido, un radical de alquilo o alquenilo eventualmente sustituido, en especial un radical obtenido por medio de un hetero-átomo, por ejemplo un radical de S-alquilamina, O-alquilamina o dialquil-amina, o un radical de alquilo o alquenilo, sustituido por un radical heterocíclico, como ser piperidino, y sus sales, presentan una pronunciada acción antitusiva. Tal acción no pudo hasta ahora observarse en los ésteres de ácido carboxílico ciclo-alifáticos básicamente sustituidos. La acción antitusiva de los nuevos compuestos es comparable con aquella de los béquicos mejor conocidos y en casos individuales es substancialmente superior. En la siguiente Tabla 1 se ha compendiado la acción antitusiva de algunos de los compuestos nuevos de acuerdo con el presente invento. Los valores indicados de la acción antitusiva se obtuvieron según el siguiente método:

Los experimentos se llevaron a cabo en cobayos no narcotizados, dentro de una cámara de vidrio. La tos irritativa se produjo con ayuda de un aerosol de amoniaco



3

1 al 3,8 %; los golpes de tos fueron contados automáticamente
por medio de un sistema registrador eléctrico. El tiempo de
exposición de los animales fué de 3 minutos por prueba. Se
5 emplearon sólo aquellos animales que en el experimento
preliminar reaccionaron con por lo menos 10 y a lo sumo con
50 golpes de tos. Cada animal fué sometido a una prueba tes-
tigo antes de ser llevado a cabo el experimento. Cuatro ho-
ras después del contralor, los animales fueron subcutánea-
mente inyectados con la substancia a ser probada y una hora
10 después de la inyección fueron nuevamente expuestos al aero-
sol, determinándose así la diferencia de los golpes de tos
entre las exposiciones primera y segunda. La inhibición por-
centual de los golpes de tos sirvió de medida de la efecti-
vidad de la substancia en cuestión. Cada substancia se admi-
15 nistró primeramente en una dosis de 0,75 mg/kg a fin de ob-
tener una orientación general respecto a la acción mayor o
menor frente al acostumbrado preparado de codeína utilizado
como norma. A esta dosificación la codeína produce una inhi-
20 bición de la tos equivalente al 33,5 %. Las substancias par-
ticularmente eficaces fueron probadas con una dosificación
de 0,1 mg/kg.

Sigue la tabla.

25



1

TABLA 1
=====

	Compuesto	Acción antitusiva	
		Dosis mg/kg	% de inhibición
5	Hidrocloruro de bencilato de ácido 2-(beta-piperidino-etil)-ciclo-heptanon-2-carboxílico	0,75	54,1
		0,1	14,5
	Hidrocloruro de bencilato de ácido 2-(beta-pirrolidino-etil)-ciclo-heptanon-2-carboxílico	0,75	35,4
10	Hidrocloruro de bencilato de ácido 2-(beta-piperidino-etil)-ciclo-decanon-2-carboxílico	0,75	78,7
		0,1	35,0
	Bencil-maleinato de ácido 1-ceto-2-(beta-piperidino-etil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxílico	0,75	71,6
		0,1	31,4

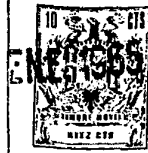
15

Con fines comparativos se ensayó también con anti-túxicos ya conocidos, siguiendo el mismo método. La acción antitusiva así comprobada surge de la tabla 2.

20

TABLA 2
=====

	Substancia	Acción antitusiva	
		Dosis mg/kg	% de inhibición
	Codeína	0,75	33,5
	Narcotina	0,75	36,9
25	Ester de ácido codeína-nicotínico	0,75	46,2
	2-hidrocloruro de 1,1-difenil-1-dimetil-amino-etil-butanona	0,75	56,2
	1-hidrocloruro de 1-(o-clorofenil)-1-	0,1	15,8
	fenil-3-dimetil-amino-propanol	0,75	48,8
		0,1	5,1



1	Hidrobromuro de (+)3-metoxi-N-metil-morfinano	0,75	38,9
	Hidrocloreuro de piperidin-etoxi-etilato		
	ácido tiofenil-piridilamina-10 carboxílico	0,75	31,0
	(2)-hidrocloreuro de 1-(p-clorofenil-2,3-dimetil-4-dimetil-amino-butanol	0,75	27,9
5	Citrato de alfa-(isopropil)-alfa-(B'-dimetil-aminopropil)-fenil-aceto-nitrilo	0,75	33,0
	Hidrocloreuro de 1-(p-clorobenzhidrilo)-4-metil-piperacina	0,75 0,1	29,9 13,0

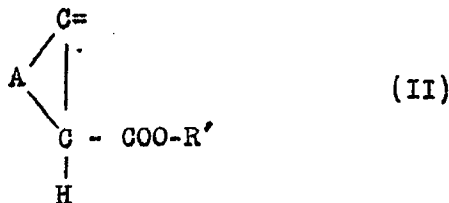
Los resultados de las pruebas demostraron que la acción antitusiva del nuevo éster básicamente sustituido del ácido carboxílico se ubica por lo menos en el mismo orden de magnitud que los antitusivos conocidos. Para algunas sustancias representativas de los nuevos compuestos, particularmente en el caso del bencilato de ácido 2-(beta-piperidino-etil)-ciclo-decanon-2-carboxílico y bencilato de ácido 1-ceto-2-(beta-piperidino-etil)1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico, se pudo notar una superioridad particularmente pronunciada frente a los antitusivos conocidos en que, aún administrando dosis tan reducidas como 0,1 mg/kg se alcanzó una acción béquica de más del 20 %. Una acción antitusiva tan pronunciada no pudo encontrarse experimentalmente con ningún béquico de los obtenibles en el comercio.

La elaboración de nuevos ésteres de ácido carboxílico básicamente sustituidos, de la fórmula general I, tiene lugar siguiendo métodos en sí conocidos llevando a reaccionar a los ésteres del ácido ciclo-alcanon-carboxí-



360054

1 lico de la fórmula general:



5 en que A y R' tienen el significado ya dado, en forma de sus compuestos alcalinos, en particular compuesto del sodio, con halógeno-alquil-aminas de la fórmula general:



10 en que Hal representa un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, y X e Y tienen el significado dado más arriba, preferiblemente en la presencia de un agente de condensación, especialmente el óxido de sodio, y si se desea
15 convirtiendo en sus sales los compuestos obtenidos de la fórmula general I, o liberándolos de las mismas.

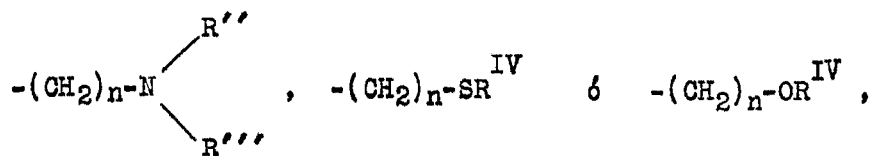
Como material básico para el procedimiento de acuerdo con el presente invento pueden utilizarse los ésteres del ácido ciclo-alcanon-carboxílico de la fórmula general II, en que A representa un radical de alquileo de la
20 clase indicada y sustituido por un radical de ciclohexeno, ciclopentano, ciclo-hexano, uno o varios radicales de alquilo, radicales alcoxi o átomos de halógeno; R' puede ser, por ejemplo un radical de alquilo sustituido por un radical
25 de ciclo-alquilo, como ser ciclo-hexil-etilo. En el marco que encuadra al significado del término aralquilo, R' es



30 07 1

7

1 preferéentemente un radical de bencilo. Significados especia-
les de R' son, luego, un radical de alquilo eventualmente
ramificado con hasta 8 átomos de carbono, un radical de
aralquilo no saturado en la cadena lateral, por ejemplo, el
radical hidrocarburado del alcohol cinámico, o una agrupa-
5 ción de las fórmulas



10 en que R'' hasta R^{IV} pueden ser radicales de alquilo, aral-
quilo o arilo; pudiendo R'' y R''' eventualmente quedar ce-
rrados para formar un anillo. Materiales básicos especial-
mente preferidos de la fórmula general II son el bencilato
15 de ácido 1-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico
y el bencilato de ácido ciclo-decanon-2-carboxílico, utili-
zándose como aquellas de la fórmula general III el haloge-
nuro de piperidino-etilo, particularmente el cloruro de pi-
peridino-etilo. Como agentes de condensación pueden usarse,
20 aparte del óxido de sodio, ventajosamente también por ejem-
plo el hidruro de sodio, la sodamida, el metal sódico, el
fenilo de sodio, etc. El procedimiento de acuerdo con el
presente invento se lleva a cabo convenientemente en un sol-
25 vente inerte, circunstancia en la cual puede operarse a tem-
peraturas entre 60 y 140°C, con preferencia de aproximada-
mente 80°C. Como solventes pueden convenientemente utilizar-

70001

1 se aquellos cuyo punto de ebullición se halla en la gama de temperaturas mencionada, habiéndose comprobado que son especialmente útiles el benceno y sus homólogos.

5 El procedimiento de acuerdo con el presente invento se ilustra ahora con particular referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

10 A una suspensión de 0,05 mol (3,1 g) de Na_2O en 200 ml de benceno hirviente se introduce a gotas y agitando 0,1 mol (26 g) de bencilato de ácido ciclo-octanon-carboxílico (punto de ebullición ₃; 191-193°C), circunstancia en la cual se produce la sal sódica del éster. El agregado de éster se regula de tal manera que el agua formada por la reacción es removida del benceno en destilación en la misma medida en que se produce, reponiéndose de tiempo en tiempo el benceno evaporado. Una vez eliminada toda el agua, se agrega una solución de 0,1 mol (14,7 g) de etilcloruro de beta-piperidino (punto de ebullición ₁₁; 71°C) en 15 mol de benceno en el transcurso de 10 minutos. Una vez destilada la mitad del benceno se hierve durante 8 horas bajo constante agitación y enfriamiento por reflujo. Después del enfriamiento se agita la mezcla reactiva con ácido clorhídrico diluido, para aislar la base, formándose entonces 3 fases.

20

25 Se elimina la fase bencénica, y la fase oléica del hidrocloreuro de la base se calienta a pH 2 durante 30 minutos bajo agitación, a 70°C, a fin de eliminar los subproductos O-al-



307201

1 quilizados. Después de la extracción de los productos de
división neutrales con benceno, se alcaliniza cuidadosamente
con sosa cáustica diluída, circunstancia en la cual se sepa-
ra la base como aceite.

5 El remanente, una vez tomado en benceno, lavado
con agua, y destilado, se calienta a 180°C bajo una presión
de 1 mm Hg, para remover así reducidas cantidades de bases
volátiles. Se obtienen así 25 g ($\frac{1}{3}$ sea, 67,5 % del rendimien-
to teórico) de bencilato de ácido 2-(beta-piperidino-etil)-
10 ciclo-octanon-2-carboxílico. Para la purificación adicional
el éster básico puede ser convertido al hidrocioruro y puri-
ficarse por cristalización de alcohol/éter. El hidrocioruro
forma cristales incoloros, solubles en agua y alcohol, de
punto de fusión 158-159°C.

15 **Análisis $C_{23}H_{34}O_3NCl$:**
Calculado: C - 67,71 %; H - 8,40 %
Encontrado: C - 67,66 %; H - 8,65 %.

EJEMPLO 2

20 Tal como se describe en el ejemplo 1, partiendo
de 0,05 mol de Na_2O y 0,1 mol (28,8 g) de bencilato de áci-
do ciclo-decanon-carboxílico (punto de ebullición 175-177°C)
se obtiene la sal sódica. A la solución hirviente de la sal
sódica se agrega bajo agitación 0,1 mol de etil-cloruro de
25 beta-piperidino, en el transcurso de 10 minutos, destilándo-
se luego la mitad del benceno e hirviendo durante 8 horas
bajo enfriamiento por reflujo. Después del enfriamiento se



1 agita con ácido clorhídrico diluido, se separa la fase orgánica y se lava nuevamente con ácido clorhídrico diluido. La sal clorhídrica de la base queda entonces disuelta en el benceno. Después del filtrado, se destila en benceno, el hidrocioruro crudo remanente se disuelve en agua y, para
5 la descomposición de los subproductos, se calienta bajo agitación durante 30 minutos a pH 2 a 70°C. Luego se extrae el hidrocioruro nuevamente con benceno, se lava la solución bencénica con ácido clorhídrico diluido y se destila el benceno. El hidrocioruro del bencilado de ácido 2-(beta-piperidino-etil)-ciclododecanon-2-carboxílico se purifica luego adicionalmente mediante cristalización de éter/alcohol. Forma
10 cristales incoloros, solubles en agua y alcohol, de punto de fusión 139-140°C. Rendimiento: 22,5 g, o sea, 51,5 % del rendimiento teórico.

15 Análisis $C_{25}H_{38}O_3NCl$:

Calculado: C - 68,86 % ; H - 8,79 %

Encontrado: C - 69,01 % ; H - 8,88 %.

20 En forma análoga como se ha descrito en los ejemplos 1 y 2, se obtienen los siguientes compuestos:

25

Sigue

30-031



11

1

Producto final:

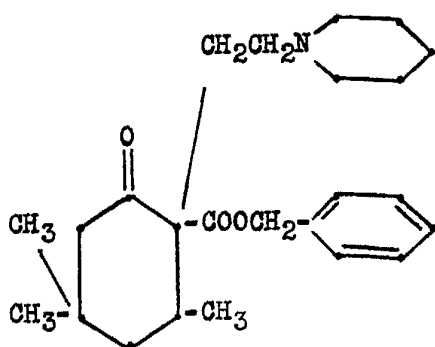
elaborado de

1)

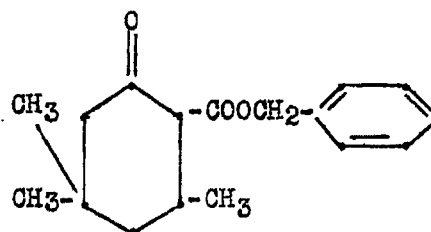
a) componentes ceto-éster,

b) halógeno-alquil-amina. 2)

5



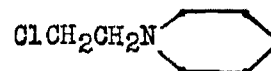
a)



P.E.₂ = 164-168°C

10

b)



P.E.₁₁ = 71°C

15

Producto final aislado como oxalato. Rendimiento: 18 %

Punto de fusión: 230-234°C (descomposición)

20

Fórmula molecular: C₂₆H₃₇O₇N

Calculado: C - 65,66 % ; H - 7,84 %

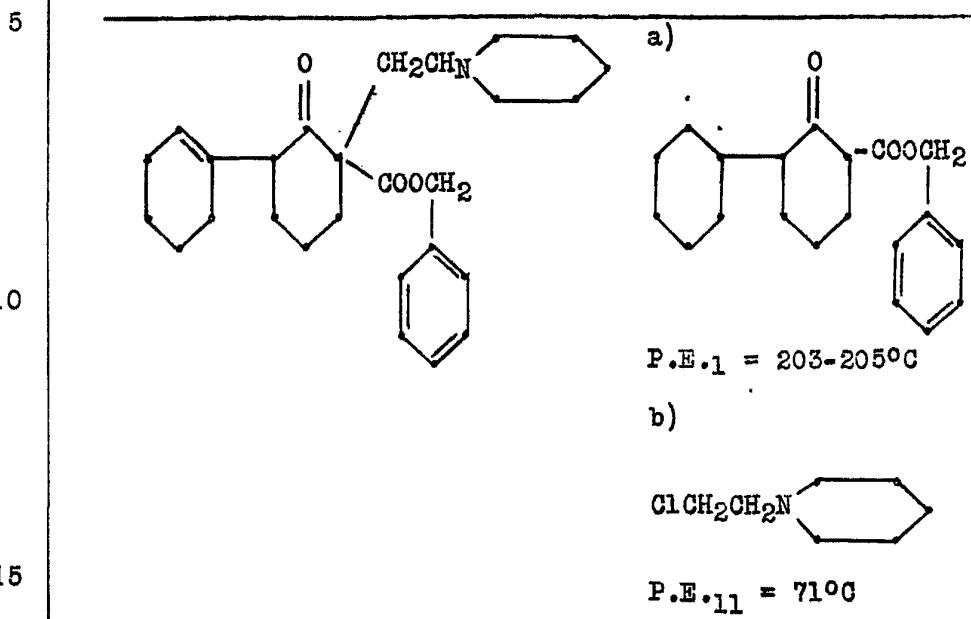
Encontrado: C - 65,56 % ; H - 7,81 %

25

Sigue

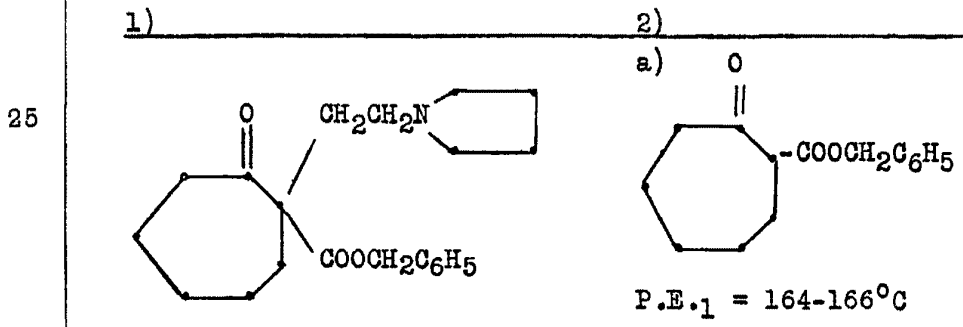
300051

1 Producto final aislado como hidrocloreuro. Rendimiento: 48 %
 Punto de fusión: 172-174°C (descomposición)
 Fórmula molecular: $C_{27}H_{30}O_3NCl$
 Calculado: C - 70,18 %; H - 8,72 %
 Encontrado: C - 70,56 %; H - 9,00 %



15

Producto final aislado como hidrocloreuro. Rendimiento: 10 %
 Punto de fusión: 160-166°C (descomposición).
 Fórmula molecular: $C_{27}H_{38}O_3NCl$
 Calculado: C - 70,49 %; H - 8,33 %
 Encontrado: C - 70,57 %; H - 8,42 %



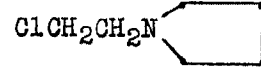


307051

14

1

b)



P.E.₁₀ = 56°C

5

Producto final aislado como hidrocloreuro. Rendimiento: 50 %

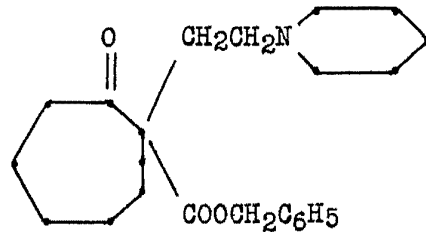
Punto de fusión: 136-137°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Cl}$

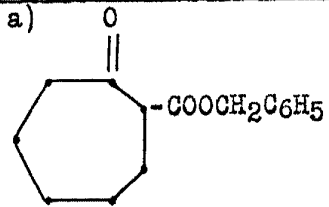
Calculado: C - 66,39 %; H - 7,96 %

Encontrado: C - 66,62 %; H - 8,04 %

10



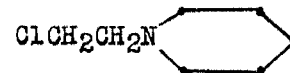
a)



P.E.₁ = 164- 166°C

15

b)



P.E.₁₁ = 71°C

20

Producto final aislado como hidrocloreuro. Rendimiento: 67 %

Punto de fusión: 153-155°C

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NCl}$

25

Calculado: C - 67,04 %; H - 8,18 %

Encontrado: C - 66,94 %; H - 8,23 %

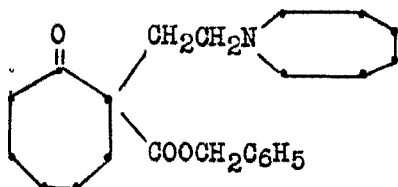
30031



15

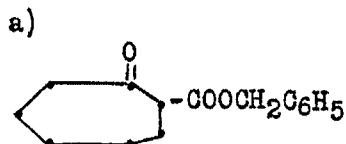
1

1)

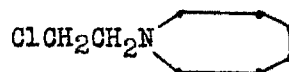


5

2)

P.E.₁ = 164-166°C

b)

P.E.₁₀ = 84-85°C

10

Producto final aislado como hidrocloreuro. Rendimiento: 61 %.

Punto de fusión: 137-138°C.

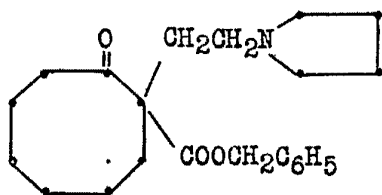
Fórmula molecular: C₂₃H₃₄O₃NCl

Calculado: C - 67,71 %; H - 8,34 %

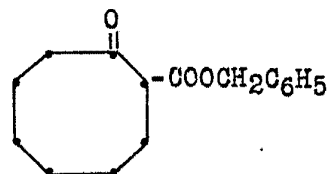
15

Encontrado: C - 67,60 %; H - 8,51 %

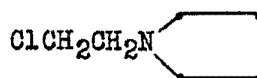
20



a)

P.E.₃ = 191-193°C

b)

P.E.₁₀ = 56°C

25

302001



1

5

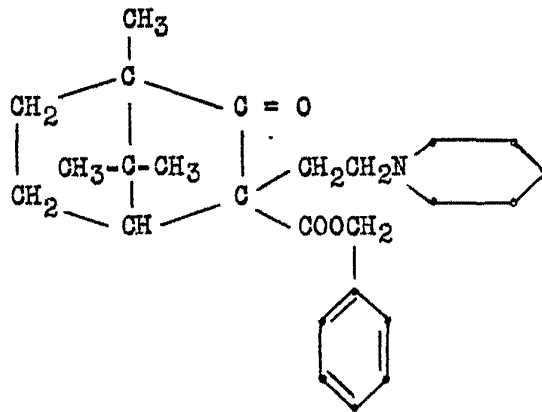
10

15

20

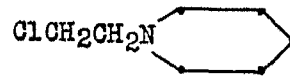
25

a)



P.E.3 = 183-185°C

b)



P.E.11 = 71°C.

Producto final aislado como hidrocloreuro. Rendimiento: 33 %

Punto de fusión: 174-176°C.

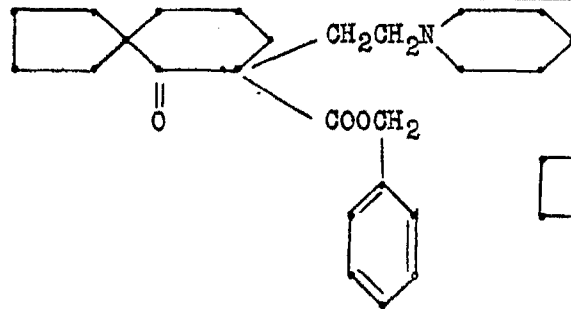
Fórmula molecular: C₂₅H₃₆O₃NCl

Calculado: C - 69,19% H - 8,36 %

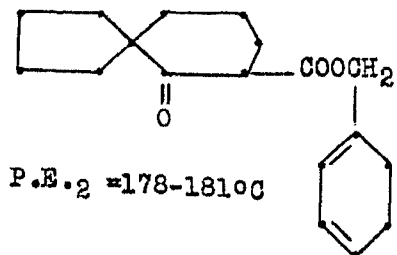
Encontrado: C - 69,06% H - 8,37 %

1)

2)



a)



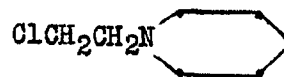
P.E.2 = 178-181°C



305351

1

b)



P.E.11 = 71°C

5

Producto final aislado como hidrocioruro. Rendimiento: 69 %.

Punto de fusión: 185-187°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{NCl}$

Calculado: C - 69,19 %; H - 8,36 %

10

Encontrado: C - 69,14 %; H - 8,52 %

.....

15

N O T A

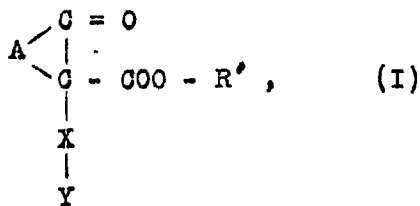
.....

20

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la elaboración de nuevos ésteres de ácido carboxílico básicamente sustituidos, de la fórmula general:

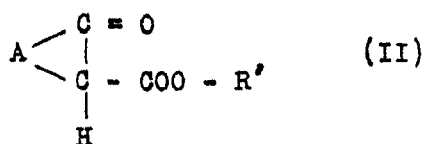
25





300051

1 en que A representa un radical de alquileo eventualmente
sustituido, con más de 4 átomos de carbono, o un radical de
alquileo sustituido con 3 ó 4 átomos de carbono de la cade-
na de alquileo, X es un radical de alquileo eventualmente
5 sustituido, preferentemente con hasta 5 átomos de carbono;
Y es un radical básico eventualmente sustituido, preferible-
mente con un átomo de nitrógeno terciario; y R' es un radi-
cal, eventualmente sustituido, de aralquilo o aralquenoilo o
respectivamente un radical, eventualmente sustituido, de al-
10 quilo o alquenoilo, y de sus sales, caracterizado por el he-
cho de que ésteres de ácido ciclo-alcanon-carboxílico de
la fórmula general:



15 en que A y R' tienen el significado más arriba dado, se lle-
van a reaccionar bajo la forma de sus compuestos alcalinos,
particularmente compuestos del sodio o respectivamente en
20 la presencia de un agente condensador, particularmente óxi-
do de sodio, con halógeno-alquil-aminas de la fórmula gene-
ral:



25 en que Hal representa un átomo de halógeno, particularmente
un átomo de cloro; y X e Y tienen el significado más arriba



303051

1 de espirano, y R' tiene el significado dado más arriba.

5 5.- Procedimiento de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que como ésteres del ácido ciclo-alcanon-carboxílico de la fórmula general II se utilizan aquellos en los que R' significa un radical conteniendo un hetero-átomo, por ejemplo, un radical de S-alquil-amina, O-alquil-amina o di-alquil-amina, o un radical heterocíclico, como ser piperidino, un radical de alquilo o alquenoilo sustituido y A tiene el significado más arriba indicado.

15 6.- Procedimiento de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que como halógeno-alquil-aminas de la fórmula general III se utilizan aquellas en las cuales X significa etileno o propileno y Hal e Y tienen el significado más arriba señalado.

20 7.- Procedimiento de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que como halógeno-alquil-aminas de la fórmula general III se utilizan aquellas en las cuales Y significa un grupo de di-alquil-amino o un radical heterocíclico saturado y eventualmente sustituido, como ser un radical de pirrolidino, piperidino, morfolino, tetrahidropiridino, hexametilen-imino o deca-hidroquinolino, y X y Hal tienen el significado más arriba dado.

25

8.- Procedimiento de acuerdo con lo reivindicado



308051

1

do en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se reacciona bencilato de ácido 1-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico o bencilato de ácido ciclo-decano-on-2-carboxílico con etil-halogenuro de piperidino, particularmente con etil-cloruro de piperidino.

5

9.- Procedimiento de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa en la presencia de un solvente inerte, a temperaturas entre 60 y 140°C, preferentemente a aproximadamente 80°C.

10

10.- Procedimiento para la elaboración de nuevos ésteres de ácido carboxílico, básicamente sustituidos.

15

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de veintidós hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, á 12 ENE. 1965

CARLOS ROEB
P. R.

20

25