

329007

P.- 32.306

D 47715 IVa/12p



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

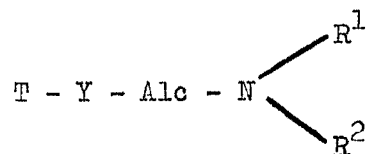
por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHELDEANSTALT  
VORMALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en  
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt(Main), República Federal  
Alemana, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS DE  
FUERTE ACCION RETARDADORA DE LA INFLAMACION"

=====

Se ha encontrado ahora que compuestos de fór-  
mula general



5

y sus sales y compuestos cuaternarios constituyen valiosos



medicamentos. En esta fórmula significan: T. un radical terpeno, que se deriva de un terpeno acíclico o cíclico de composición  $C_n H_{2n-x}$  o  $C_n H_{2n-x} O$  siendo  $n = 5-20$  y  $x = 0-6$  por separación de un átomo de hidrógeno o del grupo hidroxilo, Y es un átomo de oxígeno o de azufre, Alc es un grupo alcohileno inferior recto o ramificado con 2 a 8 átomos de carbono,  $R^1$  y  $R^2$  son radicales iguales o distintos, consistentes en átomos de hidrógeno, grupos cicloalcohilo, aralcohilo, grupos arilo eventualmente sustituidos o grupos alcohilo inferiores eventualmente sustituidos saturados o insaturados, que también pueden estar cerrados entre si en un anillo eventualmente sustituido y que contiene eventualmente otro heteroátomo.

Estos nuevos compuestos se caracterizan especialmente por una fuerte acción retardadora de la inflamación, lo cual es tanto más sorprendente cuanto para los éteres de terpeno conocidos no se ha mostrado hasta ahora en la bibliografía ninguna acción farmacológica digna de mención.

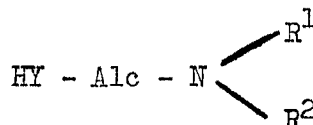
La preparación de los productos del procedimiento se verifica, de manera de por sí conocida, : 1) alcohilando un alcohol o tioalcohol terpénico de fórmula general T-YH con un compuesto de fórmula general



en que Hal es un átomo de halógeno, en presencia de metales alcalinos o plata, con o sin disolvente, a temperaturas de 0 a 200°C, o

2) Se hace reaccionar un halogenuro terpénico de fórmula general T-Hal con un compuesto de la fórmula

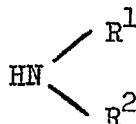
general



5 igual que en 1), o

3) Se hace reaccionar un alcohol-éter o -tioéter de terpeno de fórmula general T-Y-Alc-Hal, en que Hal significa un átomo de halógeno, con una amina de fórmula general

10



en presencia de materiales básicos, tales como sosa, potasa, aminas terciarias o amina en exceso, con o sin disolvente, a temperaturas de 0 a 200°C.

15

En la forma de realización 1) se puede transformar el alcohol terpénico (tioalcohol) primeramente, por medio de amidas alcalinas, metales alcalinos hidruros alcalinos, hidróxidos alcalinos u óxido de plata, en el correspondiente alcoholato, o se hace reaccionar el alcohol

20 terpénico y el halogenuro de alcoholilo simultáneamente en presencia de hidróxido alcalino.

25

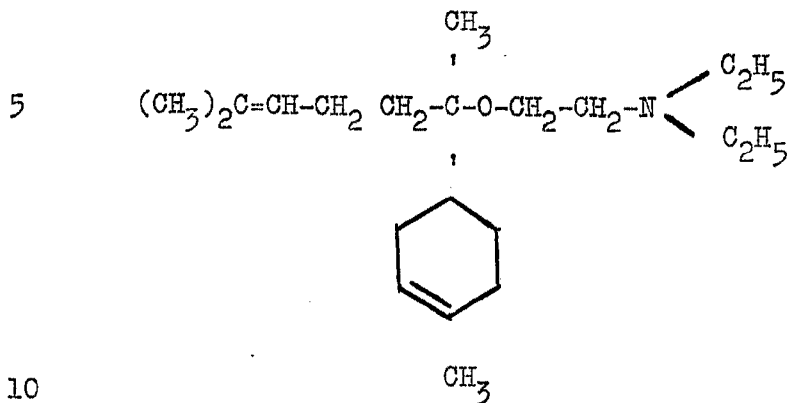
Como disolvente para los procedimientos 1, 2 y 3 son apropiados por ejemplo hidrocarburos aromáticos, dioxano, tetrahidrofurano, N-metil-pirrolidona y sulfóxido de dimetilo.

Los productos del procedimiento pueden ser transformados en sus sales o compuestos de amonio cuaternario y, cuando son racematos, pueden ser separados según métodos conocidos en los componentes ópticamente activos.



Ejemplo 1

(2-dietilamino-etil)-bisabolil éter

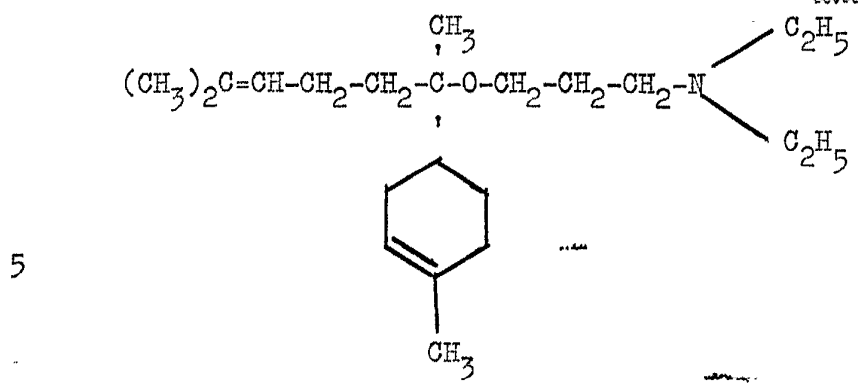


22,2 g de (-)-alfa-bisabolol son transforma-  
 dos en el alcoholato, en 60 ml de tolueno a la temperatura  
 de ebullición con 8 g de suspensión de amida de sodio, al  
 15 alcoholato que es mezclado con 13,5 g de cloruro de dietila-  
 minoetilo. El disolvente es separado por destilación y la  
 temperatura es aumentada a 160°C. Después de 2 horas se  
 deja enfriar y se recoge con éter. La solución en éter es  
 lavada dos veces con agua y es extraída con ácido clorhí-  
 20 drico diluído hasta un pH 4. La solución acuosa es hecha  
 alcalina y es agitada con éter. Después de secar con car-  
 bonato de potasio, el éter es separado por evaporación y  
 el residuo es destilado en vacío.  $K_{p0,005}$ : 139°C. El ren-  
 dimiento es de 18 g.

25

Ejemplo 2

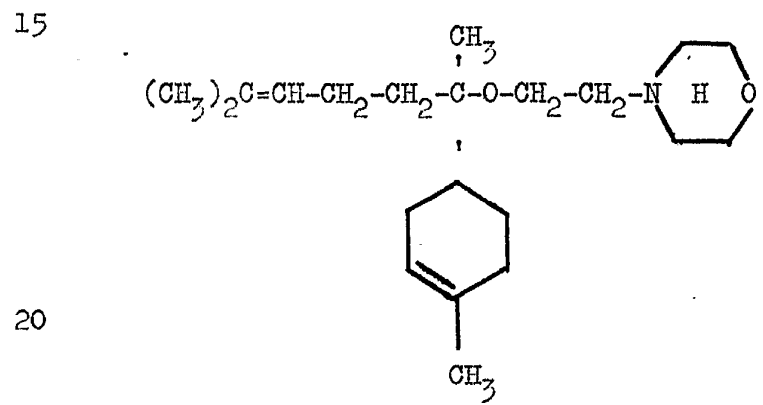
(3-dietilamino-propil)-bisabolil éter



La preparación se verifica análogamente al ejemplo 1 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de 3-dietilaminopropilo.  $K_p_{0,005}$ : 141°C. Rendimiento 49%.

Ejemplo 3

(2-morfolinoetil)-bisabolil éter.



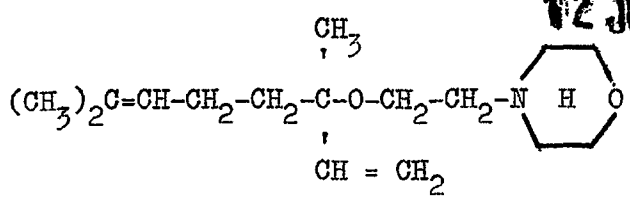
La preparación se verifica análogamente al ejemplo 1 a partir de (-)-alfa-bisabolol y cloruro de morfolino etilo. El éter hierve en vacío a 142°C y 0,005 mm de presión. La base forma con ácido clorhídrico un clorhidrato el cual, recristalizado a partir de acetona-éter de petróleo, funde a 144°C. Rendimiento 42%.

Ejemplo 4

(2-morfolino-etil)-linalil éter.



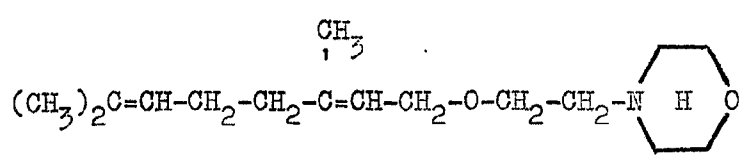
12 JUL



5 La preparación se verifica análogamente al ejemplo 1 a partir de linalol y cloruro de morfolino etilo.  $K_{p0,1}$ : 110°C. Rendimiento 46%.

Ejemplo 5

10 (2-morfolino etil)-neril éter.

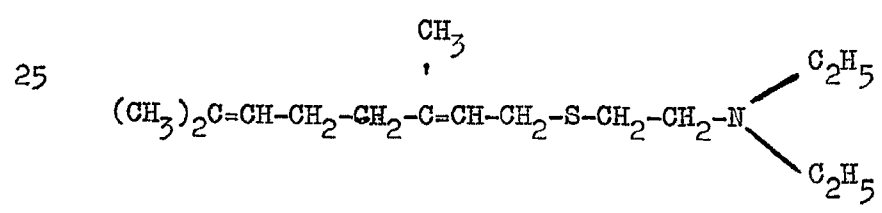


15 La preparación tiene lugar análogamente al ejemplo 1 a partir de nerol y cloruro de morfolino etilo.  $K_{p0,1}$ : 120°C.

20 El clorhidrato de esta base funde, después de recristalizar a partir de metil etil cetona, a 103°C. Rendimiento 52%.

Ejemplo 6

(2-dietilamino-etil)-neriltioéter.



30 8,7 g de 2-dietilamino-etiltiol son mezclados en 30 ml de tolueno con 5 g de suspensión de amida de sodio. A ésto se añaden gota a gota 14 g de bromuro de neril

12 JUL

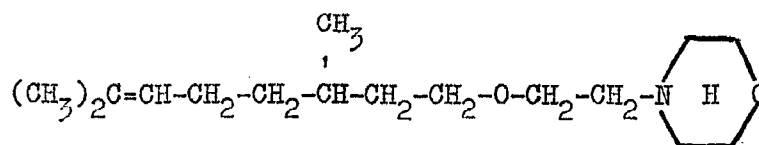


lo y se sigue calentando durante 3 horas. La solución es lavada dos veces con agua y es extraída con ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa es hecha alcalina y es agitada con éter. La solución en éter es concentrada y el  
5 residuo es fraccionado en vacío. Rendimiento 7 g.  $Kp_{0,2}$ : 118°C. Rendimiento 40%.

Ejemplo 7

(2-morfolino etil)-citronelil éter.

10

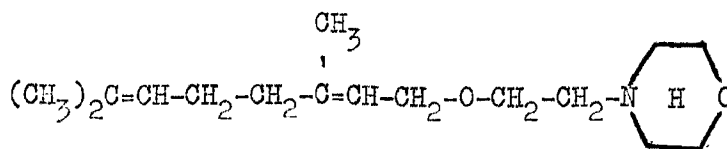


La preparación se verifica análogamente al  
15 ejemplo 1 a partir de citronelol y cloruro de morfolino etilo.  $Kp_{0,01}$ : 120°C. El clorhidrato funde, después de recrystalizar a partir de acetona-éter, a 74°C. Rendimiento 40%.

Ejemplo 8

20

(2-morfolino etil)-geranil éter.



25

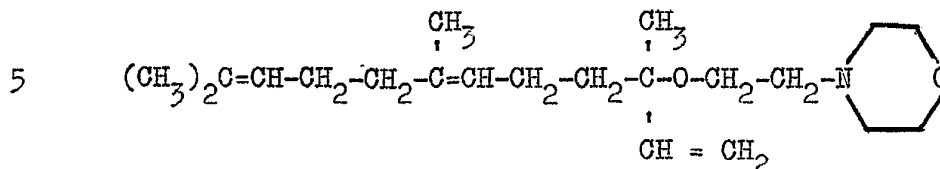
La preparación tiene lugar análogamente al ejemplo 1 a partir de geraniol y cloruro de morfolino etilo. La base hierve bajo 0,1 mm a 105°C y forma un clorhidrato, que funde a 90°C. Rendimiento 55%.



12 JUL 1964

Ejemplo 9

(2-morfolino etil)-nerolidil éter.



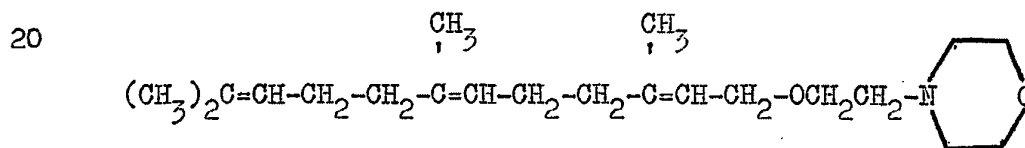
22,2 g de nerolidol son transformados, en 60 ml de tolueno a la temperatura de ebullición con 17,8 g de suspensión al 50% de amida de sodio, en el alcoholato, que es hecho reaccionar con 15 g de 1-morfolino-2-cloroetano, mientras que el disolvente se separa por destilación. Se sigue agitando durante 2 horas a 160°C, después de lo cual se recoge con benceno y agua, se evapora la solución en benceno y se destila el residuo en vacío. Se obtienen 11 g de base.  $K_{p_{0,01}}$ : 138°C. Rendimiento 27%.

10

15

Ejemplo 10

(2-morfolino etil)-farnesil éter.



La preparación se verifica análogamente al ejemplo 1 a partir de farnesol y cloruro de morfolino etil.

25

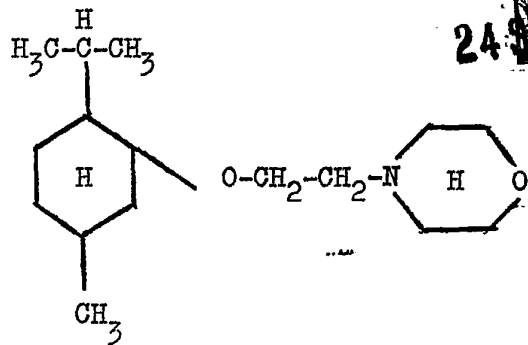
lo.  $K_{p_{0,01}}$ : 150°C. Rendimiento 30%.

Ejemplo 11

2-morfolino-etilmentil éter.



5



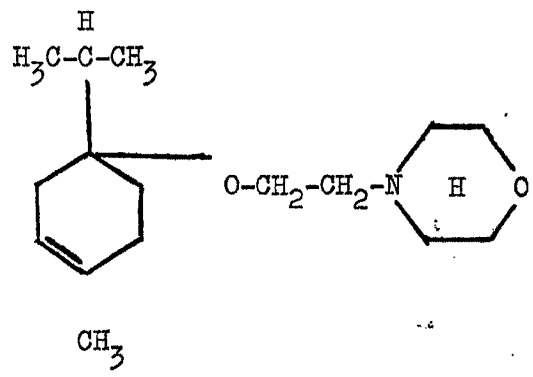
10

La preparación se verifica análogamente al ejemplo 1 a partir de mentol y cloruro de morfolino etilo.  
 Kp<sub>0,01</sub>: 105°C. Rendimiento 47%.

Ejemplo 12

(2-morfolino-etil)-terpinil-(4)-éter

15



20

La preparación se verifica análogamente al ejemplo 1 a partir de terpinol-4 y de cloruro de morfolino etilo. Kp<sub>0,1</sub>: 106°C. Rendimiento 67%.

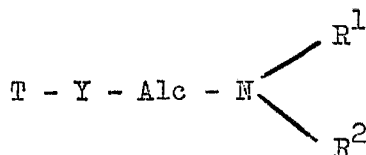
25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 13 de Julio de 1.965, bajo el número D 47715 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5                    1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general

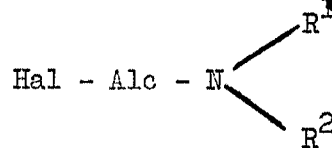


en la que T es un radical terpénico, que se deriva de un terpeno acíclico o cíclico de composición  $C_n H_{2n-x}$  o  $C_n H_{2n-x} O$  con  $n = 5-20$  y  $x = 0-6$  por separación de un átomo de hidrógeno o del grupo hidroxilo, Y significa un átomo de oxígeno o de azufre, Alc significa un grupo alcoholeno inferior recto o ramificado con 2 a 8 átomos de carbono y  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y significan átomos de hidrógeno o grupos cicloalcoholo, aralcoholo, arilo eventualmente sustituido o alcoholo inferior eventualmente ~~sustituido~~ saturado o insaturado, pudiendo estar cerrados los grupos alcoholo entre sí en un anillo que contiene eventualmente otro heteroátomo y eventualmente sustituido, caracterizado, porque, de manera de por sí conocida: (a) se alcohola un alcohol o tioalcohol terpénico de fórmula general T-YH con un compuesto de fórmula general

10

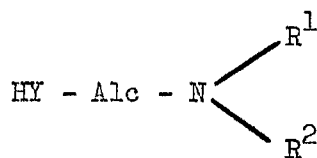
15

20



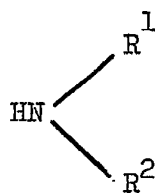
en que Hal es un átomo de halógeno, en presencia de metales alcalinos o plata con o sin disolvente a temperaturas de 0 a 200°C, o (b) se hace reaccionar un halogenuro de terpeno de fórmula general T-Hal con un compuesto de fórmula general:

5



igual que en (a), o

c) se hace reaccionar un alcohol-éter o -tioéter de terpeno de fórmula general T-Y-Alc-Hal en que Hal significa un átomo de halógeno, con una amina de fórmula general:



10 con o sin disolvente a temperaturas de 0 a 200°C, y se transforman las bases obtenidas eventualmente en sus sales y compuestos cuaternarios.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se separan los racematos obtenidos, de manera de por sí conocida, en los isómeros ópticamente activos.

15

12 JUL



3.- Un procedimiento según las reivindicaciones  
1 ó 2, caracterizado porque se utilizan materiales de par  
tida ópticamente activos.

5 4.- Un procedimiento para la preparación de  
medicamentos de fuerte acción retardadora de la inflama-  
ción.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid,

12 JUL 1900

P. A.

Alberto de Ezaburu  
Por Poder