

331822

3 OCT



MEMORIA DESCRIPTIVA

que corresponde a una solicitud de PATENTE DE INVENCION, por veinte años, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS NITROGENADOS, EN ESPECIAL CON ACCION ESPASMOLITICA", cuyo registro se solicita a favor de la firma ROWA-WAGNER K.G. ARZNEIMITTELFABRIK, de nacionalidad alemana, residente en Bensberg Bei Köln (Alemania).

- - - oOo - - -

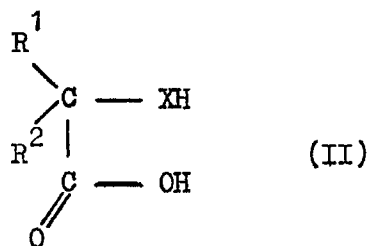
El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos nitrogenados de la fórmula general I.



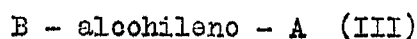
por vía sintética, se trata entonces, por lo común, de ésteres o éteres del ácido bencílico o de sus productos de hidrogenación con determinados aminoalcoholes.

- 25.- Los compuestos preparados de acuerdo con el invento muestran sorprendentemente una buena actividad doble en el citado sentido, son bien solubles en agua, estables frente a un ataque suave por parte de ácidos o bases; hasta ahora no se ha observado acción perjudicial sobre el organismo.
- 30.-

El procedimiento de acuerdo con el invento consiste en hacer reaccionar ácidos de la fórmula general



- 35.- con compuestos de la fórmula general

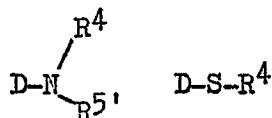


en cuyas fórmulas R¹, R², X, alcoholeno y A tienen la significación anterior y B representa un grupo



40.- dihalógenometileno, un grupo aldehído o sus derivados, por ejemplo, acetal, tioacetal o compuesto de adición de bisulfito, y el producto obtenido en la fórmula general (I) para el caso de que A sea halógeno, se hace reaccionar eventualmente con compuestos de las fórmulas generales

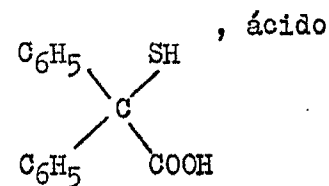
45.-



donde R⁴ y R⁵ tienen la significación anterior y D representa hidrógeno o un metal alcalino, después de lo cual, eventualmente, las sustancias obtenidas se transforman en sales por tratamiento con ácidos.

50.-

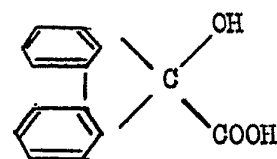
Como compuestos de la fórmula general (II) se emplean para la preparación, por ejemplo, ácido bencilico, ácido tiobencilico,



fenilhexilglicólico, ácido dicitclohexilglicólico y

55.-

ácido difenilenglicólico





Como compuestos de la fórmula general (III) se emplean, por ejemplo, los dietilacetales de los aldehidos, beta-cloropropionico, beta-N-dimetilpropionico, beta-N-dietilpropionico, y del beta-N-piperidilpropiónico, del alfa, alfa-dimetil-beta-N-dietilaminopropionaldehido y del beta-tiometil-propionaldehido.

Los dietilacetales del aldehido beta-N-dimetilpropiónico, beta-N-dietilpropionico y beta-N-piperidilpropiónico, hasta ahora desconocidos, se preparan, en analogía con compuestos ya conocidos, partiendo de beta-cloropropionaldehido-dietilacetal y dimetilamina, dietilamina o piperidina, por ebullición en un disolvente inerte o por calentamiento directo de los componentes en un tubo-bomba.

El procedimiento que conduce a compuestos de esta clase de sustancias que, por ejemplo, se preparan a partir de un aldehido libre y ácido bencílico, es en sí conocido.

Sin embargo, no es conocido el procedimiento según el invento que, por selección de determina-



dos compuestos de la fórmula general (III) conduce a sustancias finales nuevas, y, en especial, la reacción de acetales de los aminoaldehidos - estas últimas sustancias no son estables en su forma libre -

80.- con el ácido bencílico para obtener los nuevos compuestos de acción farmacológica que pueden prepararse de acuerdo con el invento.

El invento será explicado con más detalle a base de los siguientes ejemplos para la preparación de los nuevos compuestos:

85.-

Ejemplo 1.-

Clorhidrato de 2-(beta-N-dimetilaminoetil)-4,4-difenil-1, 3-dioxolan-(5)-ona.

23 g (0,1 moles) de ácido bencílico y 18,3 g (0,11 moles) de acetal dietílico de beta-(N-dimetil)propionaldehido se disuelven en 200 ml de ácido acético glacial y, con agitación, se introduce HCl seco gaseoso a temperatura ambiente hasta la saturación.

90.- Entonces la mezcla se deja una hora en reposo. Después de evaporar el ácido acético glacial a temperatu-

95.-



- ra baja en el vacío, el producto de la reacción se vierte sobre hielo/agua, se neutralizan los componentes ácidos por medio de bicarbonato de sosa sólido y las sustancias neutras se extraen con éter dietílico. Después de secar y de evaporar el disolvente, queda un aceite. Puede purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice de 0,05-0,2 mm de diámetro (Merck) con CHCl_3 al que se añaden cantidades crecientes de CH_3OH . El producto entonces unitario en la cromatografía en capa delgada sobre capas de SiHF_{254} (Merck) con el agente de paso CHCl_3 se recoge en éter dietílico absoluto y a continuación se introduce HCl gaseoso seco en la solución enfriada, hasta la saturación. El producto precipitado puede purificarse por nueva disolución desde isopropanol/éter dietílico. P. de f. 175-178°.
- 100.-
- 105.-
- 110.-

Ejemplo 2.-

Clorhidrato de 2-(beta-N-piperidiletíl)-4,4-difenil-1,3-dioxolan-(5)-ona.

- 115.- 33 g (0,14 moles) de ácido bencílico y 22 g

3 OCT.



- (0,13 moles) de acetal dietílico de beta-cloropropionaldehído se disuelven en 100 ml de ácido acético glacial por calentamiento. Después de enfriar a 40^o, se introduce durante 2½ horas una corriente lenta de HCl gaseoso seco con agitación. Después de evaporar el ácido acético glacial en el vacío se recoge en CH₂Cl₂ el aceite residual y se trata con KHCO₃ sólido. Después de terminado el desarrollo de CO₂ se añade agua y la fase orgánica se neutraliza mediante solución de KHCO₃. Después de secar, se elimina el disolvente; el aceite que queda se destila en alto vacío por debajo de 0,001 mm a 120-130^o. Se obtiene clorhidrato de 2-(beta-cloroetil)-4,4-difenil-1,3-dioxolan-(5)-ona.
- 120.-
- 125.-
- 130.- Este compuesto se hierve con 12 g de piperidina seca de 120 ml de benceno absoluto durante doce horas a reflujo, separándose en total 6 g de clorhidrato de piperidina. Se separa éste por filtración y se concentra por evaporación la solución bencénica. El residuo es recogido en un poco de clo-
- 135.-

3 OCT.



roformo y se lleva la solución a una corta columna
seca de óxido de aluminio (según Brockmann); a con-
tinuación es eluido con cloroformo. Después de con-
centrar por evaporación la solución, se obtiene un
140.- aceite que es recogido en éter dietílico absoluto.
La introducción de HCl gaseoso seco en la solución
enfriada da un precipitado que se redisuelve desde
isopropanol/éter. P. de f. 193-199^o

De manera análoga se prepararon los com-
145.- puestos siguientes:

(En lugar de los diacetales de los corres-
pondientes aminoaldehidos se emplean en los ejemplos
a y b los aldehidos libres estables).

a) 2-(alfa, alfa-dimetil-beta-N-dietilamino)-4,4-
150.- difenil-1,3-dioxolan-(5)-ona.

Base libre aceite

HCl aceite

b) 2-(beta-tiometil-etil)-4,4-difenil-1,3-dioxolan-
(5)-ona.

155.- base libre aceite



Sal de sulfonio con CH_3J aceite

c) 2-(beta-N-dietilaminoetil)-4,4-difenil-1,3-dioxolan-(5)-ona .

base libre aceite

160.- HCl p. de f. 166-173^o.

d) 2-(beta-N-dietilaminoetil)-4-difenil-1,3-dioxolan-(5)-ona.

base libre aceite

HCl p. de f. 202-204^o

165.- e) 2-(beta-N-dietilaminoetil)-4-ciclohexil-4-fenil-1,3-dioxolan-(5)-ona.

base libre aceite

HCl p. de f. 187-190^o

f) 2-(beta-N-dietilaminoetil)-4,4-diciclohexil-1,3-dioxolano-(5)

base libre aceite

HCl p. de f. 194-197^o

(En los ejemplos g, h e i, se hace reaccionar ácido tiobencílico en lugar de ácido bencílico).

175.- g) 2-(beta-N-dimetilaminoetil)-4,4-difenil-1,3-

3 OCT.



oxatiolan-(5)-ona.

base libre aceite

HCl p. de f. 161-164^a

h) 2-(beta-N-dietilaminoetil)-4,4-difenil-1,3-

180.-

oxatiolan-(5)-ona.

base libre aceite

HCl p. de f. 161-166^a

i) 2-(beta-N-piperidiletíl)-4,4-difenil-1,3-

oxatiolan-(5)-ona.

185.-

base libre aceite

k) 2-(beta-N-dietilaminoetil)-4-fenil-4-(p-metoxifenil)

-1,3-dioxolan-(5)-ona.

base libre aceite

HCl p. de f. 163-165^a

190.-

Los compuestos arriba detallados se carac-

terizan por una intensa absorción del carbonilo en

la zona infra-roja del espectro (anillo 5 tensado).

En los derivados del ácido bencílico se halla a 1800

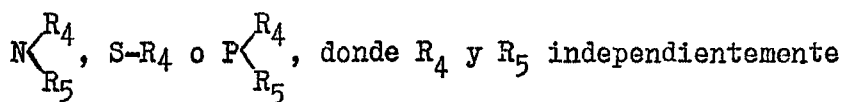
cm⁻¹ y en los derivados del ácido tiobencílico a

195.-

1780 cm⁻¹.



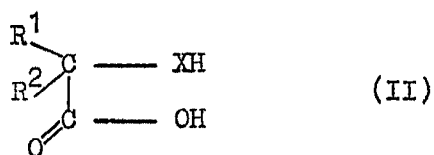
a 4, X representa S u O y A representa halógeno,



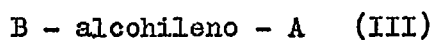
215.-

entre sí significan hidrógeno, alcoholo con hasta 8 átomos de C o R_4 y R_5 conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico, así como las sales de estas bases, caracterizado porque un ácido de la fórmula general II

220.-



donde R_1 , R_2 y X tienen la significación indicada, se hace reaccionar con compuestos de la fórmula general III



225.-

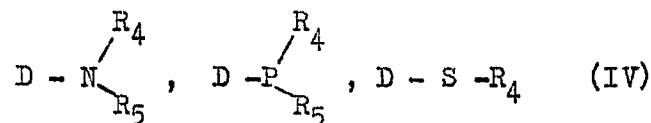
donde R, n y A tienen la significación anterior y B representa un grupo dihalógenometileno, un grupo aldehído o sus derivados, por ejemplo, acetal, tioacetal o compuesto de adición de bisulfito, y el producto resultante de la fórmula I, en el caso de que

230.-

A sea un átomo de halógeno, se hace reaccionar even-



tualmente con compuestos de la fórmula IV



donde R_4 y R_5 tienen la significación anterior y D representa hidrógeno o un metal alcalino.

235.-

2ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos nitrogenados, en especial con acción espasmolítica, según el punto primero, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido.

240.-

3ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos nitrogenados, en especial con acción espasmolítica, según los puntos primero o segundo, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, en especial ácido

245.-

acético glacial.

4ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos nitrogenados, en especial con acción espasmolítica, según cualquiera de los puntos primero a tercero, caracterizado porque la reac-



250.- ción se lleva a cabo a una temperatura de 0° a 130°.

5a.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos nitrogenados, en especial con acción espasmolítica, según cualquiera de los puntos primero a cuarto, caracterizado porque como compuesto de la fórmula general II se emplea ácido bencílico, ácido hexahidrobencílico o ácido dodecahidrobencílico.

6a.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos nitrogenados, en especial con acción espasmolítica, según cualquiera de los puntos primero a cuarto, caracterizado porque como compuesto de la fórmula general II se emplea ácido tiorbencílico.

7a.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos nitrogenados, en especial con acción espasmolítica, según cualquiera de los puntos primero a sexto, caracterizado porque como compuesto de la fórmula general III se emplea beta-N-dimetil- o beta-N-dietilpropionaldehído en forma

3 OCT



270.- del dietilacetal.

8a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS COMPUESTOS NITROGENADOS, EN ESPECIAL CON
ACCION ESPASMOLITICA"

Conforme se describe y reivindica en la
presente memoria descriptiva que consta de dieciseis
hojas escritas por una sola cara.

Madrid, tres de Octubre de mil novecientos
sesenta y seis.

Rowa-Wagner K.G. Arzneimittelfabrik

p. a.