

334393



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

por VEINTE años

En España, a favor de la firma ASTA-WERKE AKTIENGESELLSCHAFT, Chemische Fabrik, establecida en 79 - 91, Bielefelder Strasse, Brackwede (Westfalen) -ALEMANIA-, cuya Patente se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS ESTERES BASICOS"

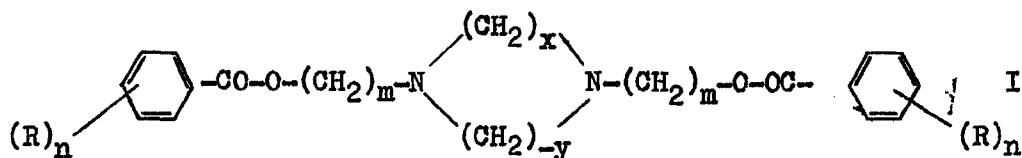
-o-o-oOo-o-o-

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

El objeto del presente invento es la fabricación de nuevos esteres básicos, con eficacia coronadilatadora mejorada.

Los nuevos productos, de acuerdo con el invento co-

5.- rresponden a la fórmula general I



en donde R pueden ser iguales o diversos, pero preferiblemente

10.- iguales, grupos alcoxilos bajos, preferentemente grupos de metoxilo; n un número entero de 1 a 3, preferiblemente 3, m 2 o 3, x un número entero de 2 a 4, y 2 ó 3; x é y números enteros de 5 a 7.

Preferiblemente los tres grupos R preferidos se encuen-

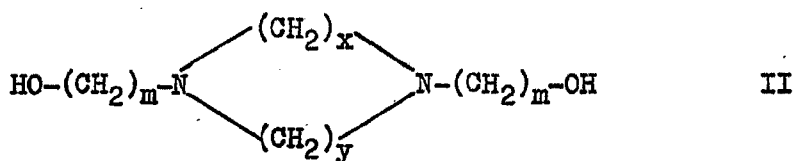
15.- tran en los restos fenílicos en las posiciones 3, 4, y 5 para los grupos carboxilos. Resultados especialmente buenos se obtienen con los derivados de homopiperacina, es decir, combinaciones de la fórmula I en que x es 2 y 3. Resultados especialmente buenos se

1001



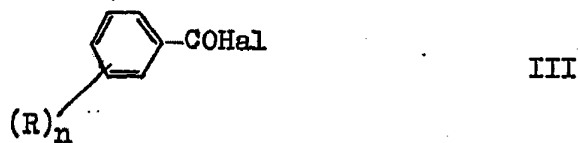
obtienen con el bisester del ácido trimetoxidobenzoico 3, 4, 5 y el N, N'-(bis- ω -hidroxipropilo). Igualmente apropiados que los mencionados esteres básicos, son sus sales con sus ácidos farmacológicamente inofensivos, especialmente los hidroclo-
 5.- ros. El método de acuerdo con el invento para la fabricación de las combinaciones de la fórmula I y sus sales con ácidos inofensivos farmacológicamente está caracterizado porque, o
 a) una combinación N, N', Bis- ω -hidróxidoalcohilo de la fórmula general II

10.-



en donde m, x é y tienen la misma significación que en la fórmula I, con un halogenoide de ácido benzoico de la fórmula III

15.-



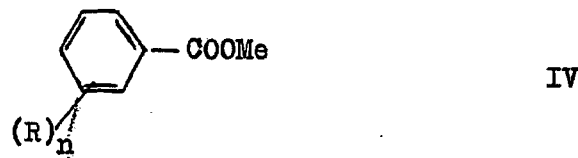
en donde R y n tienen la misma significación que en la fórmula I, y Hal representa un halógeno, preferiblemente cloro o

20.-

bromo que se transforma, en la forma conocida, en presencia de un colector de ácido; o

b) una sal alcalina o de plata del ácido benzoico de la fórmula general IV

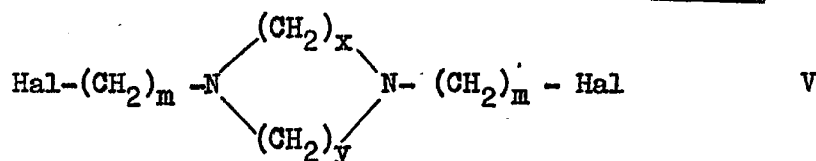
25.-



en donde R y n tienen la misma significación que en la fórmula I y Me representa un catión de plata o alcalino, con una combinación N, N'-bis-halogenalcohilo de la fórmula

30.-

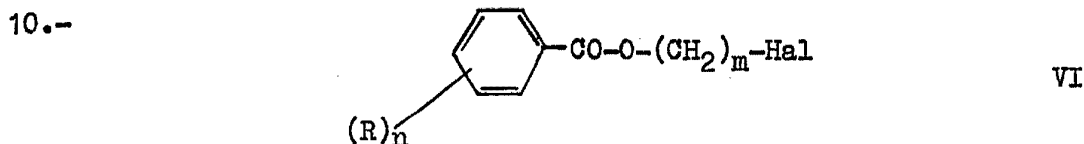
general V,



en donde m, x é y, tienen la misma significación que en la -
 5.- fórmula I y Hal significa un halógeno, preferiblemente cloro y bromo,

que se transforma en la forma conocida para temperatura elevada, o,

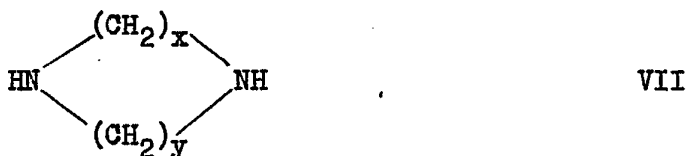
c) un ester de ácido benzoico de la fórmula general VI



en donde R, n y m tienen la misma significación que en la fórmula I y Hal representa un halógeno, preferiblemente cloro o

15.- bromo,

con una combinación de la fórmula general VII



20.- en donde x é y tienen la misma significación que en la fórmula I,

transformado en la forma conocida por elevación de temperatura en presencia de un colector de ácido.

Preferentemente los componentes de la reacción se -
 25.- aplican en cantidades equivalentes y/o tiene lugar la reacción por elevación de temperatura, y/o en presencia de un disolvente inerte.

Las bases así obtenidas pueden transformarse finalmente si se desea en sales o en las bases que dejan libres las

30.- sales.



Una forma de realización especialmente preferida del procedimiento, de acuerdo con el invento, es la transformación del cloruro de ácido del ácido benzoico sustituido de la fórmula III, con los dialcoles (glicoles) de la fórmula II en di-

- 5.- solventes anhidros, inertes, orgánicos, en presencia de aminas terciarias como medios fijadores, o sin medio disolvente, solamente en aminas terciarias. Como disolventes inertes pueden aplicarse acetona, dioxano, benzol o toluol. Pero también puede trabajarse en ausencia de aminas terciarias, para lo que
- 10.- se producen directamente los dihidrocloruros de las combinaciones de la fórmula I. En este caso es especialmente ventajoso trabajar en disolventes como el cloroformo, el benzol o el dioxano.

La fabricación utilizando como material inicial los

- 15.- dialcoholes (glicoles) de la fórmula II, puede realizarse de diversas maneras. Tales son, por ejemplo, mediante transformación de los halogenalcóholes- ω con homopiperacina, o los homólogos correspondientes más elevados; o por transformación de diaminodialcoholes de la fórmula general

- 20.-
$$\text{HO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{OH} \quad \text{VIII}$$
con alkildialogénicos (halogenuros de alcohol) de la fórmula general,



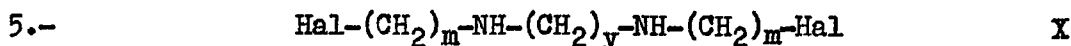
- en donde m tiene la misma significación que en la fórmula I, y
- 25.- en donde x é y juntos son un número entero comprendido entre 5 y 7, y x é y, por separado son números enteros comprendidos entre 2 y 4,
- obtenible en la forma conocida.

El método primeramente mencionado ha sido descrito,

- 30.- por ejemplo, por K Schlöge y R. Schlöge Monasthefte der Chemie



(Cuadernos mensuales de Química) Volumen 95 (1.964) pág. 935. Las diaminodihalidas de la fórmula V pueden fabricarse, por ejemplo en la forma conocida, por ejemplo, mediante transformación de las combinaciones de la fórmula X



con un alquilendihalogenuro (dialogenuro de alcohol) de la fórmula IX, o por transformación de una combinación de la anterior fórmula II, con cloruro o bromuro de tionilo. La fabricación de las combinaciones o compuestos de la fórmula VII, se

10.- describe, por ejemplo, en Ber.d deutsch.chem.Ges (Informes de la Química alemana), volumen 23, (1890), página 326 y volumen 32 (1899) página 2038.

Las combinaciones o compuestos obtenibles de acuerdo con el invento proporcionan una acción específica extensa sobre los vasos coronarios. El producto intensamente eficaz, sobrepasa en eficacia y en duración de acción a los dilatadores de coronarias conocidos hasta ahora.

15.-

Los siguientes ejemplos aclararán los métodos de acuerdo con el invento:

20.- Ejemplo 1

N,N'-Bis-(3-hidroxiopropil)-homopiperacina

528,8 g. de Bis-(3-hidroxiopropil)-etilidiamina se disuelven en una mezcla de 1500 ml de alcohol absoluto y 1215 g. de trietilamina. A esto, se añaden en un espacio de aproximadamente 3

25.- horas, a gotas y bajo agitado, 520 g. de clorobromopropano, con una temperatura de baño de 50°C. Después de terminada la aplicación se ajusta la temperatura del baño a 60°C. y se mantiene el matraz a esta temperatura bajo agitado continuo, durante 20 horas. Con el creciente tiempo de reacción se separa

30.- el hidrohlogenuro de trietilamina. Una vez terminada la reac



- ción se enfría, se aspira la sal de trietilamina y se lava en 100 ml. de alcohol absoluto. Del filtrado se destilan el alcohol y el exceso de trietilamina en vacío de bomba de agua. Como residuo queda un aceite viscoso, ligeramente coloreado amarillo oscuro, que se extrae 4 veces bajo agitado con 500 ml. - cada vez, de benzol seco a 40-60°C. El benzol se destila en baño de agua a 60°C. Como residuo queda un aceite que, pasadas algunas horas, se solidifica en una masa dura. Después de triturada se seca en el secador sobre P₂O₅.
- 5.-
- 10.- Fp: 46 - 47°C, y Kp_{0,02} mm: 141-142°C.
Rendimiento: 128,5 g.
- Ejemplo 2
- N,N' monohidrato dedihidrocloruro de homopiperazina-Bis-(3-3', 4', 5'-(trimetóxidobenzoilóxido)-propilo).
- 15.- 21,6 g. N,N'-Bis-(3 oxipropil)-Homopiperazina y 63,8 g. de 3, 4, 5 cloruro de trimetoxido de benzoilo se disuelven en 600 partes en volumen de cloroformo seco, y se calientan hasta ebullición durante 5 horas. El cloroformo se vaporiza finalmente en vacío. El residuo se recoge en agua y se lava con -
- 20.- éter. La parte acuosa se alcaliniza; la base oleosa recogida se recibe en éter y se seca sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el éter en vacío, el residuo, muy viscoso, se disuelve en 150 partes en volumen de alcohol etílico y se añade la cantidad calculada de éter HCl. El cloruro dihidrico se separa en seguida por cristalización, se extrae por succión, se seca, se recristaliza en 120 partes en volumen de etanol. Se obtiene, después de 3 acciones de secado sobre P₂O₅, de 45 a 50 g. (teóricamente del 66 al 70%) N,N'-Bis-(3-(3', 4', 5'-oxi-trimetóxidobenzoilo)-propilo)-homopiperacina.2HCl.H₂O con punto de -
- 25.-
- 30.- fusión de 194 a 198°C.



Ejemplo 3

N-(2-(p-butoxi-benzoilóxico)-etil) -N'-(3-(p-butoxi-benzoil-
óxido)-propilo)-homopiperacina-cloruro dihidrico.

- A una solución caliente de 10,1 g. de N-(2-hidroxietil)-N'-
5.- (3-hidroxipropilo)-homopiperacina (Kp_{0,04}:115-120°C) y 12,1 g.
de trietilamina en 150 ml de benzol absoluto, se añaden a go-
tas bajo agitado 25,5 g. de cloruro p-butóxidobenzoilo en 50
ml de benzol absoluto. Finalmente se calienta bajo reflujo du-
rante 1 ½ horas. Después de enfriado se filtra el hidrocioru-
10.- ro de trietilamina, se lava el precipitado con algo de benzol
y se trata el filtrado con 2n-ácido clorhídrico. Entonces se
precipita el producto de transformación en forma de sal. El -
hidrocioruro (o clorhidrato), después de filtrado, puede re-
cristalizarse de etanol. Fp. 178°C. Para la obtención de la -
15.- base se alcaliniza con lejía de sosa 2n y se recoge el aceite
que se separa en cloruro de metileno. Después de lavado con -
agua se recristaliza sobre sulfato sódico. Se destila el me-
dio disolvente. Se obtienen 19,5 g. de la base bruta oleagino-
sa (cerca del 70%).

20.- Ejemplo 4

N, N'-Bis-(3-(3', 4', 5'-trimetoxibenzoilóxico)-propilo)-homo-
piperacina-cloruro dihidrico-monohidrato.

- 0,26 g. de sodio se disuelven en 20 ml de isopropanol, y lue-
go se adicionan 1,30 g. de 3, 4, 5-trimetóxbenzoéácido y 1,50
25.- g. de N, N'-Bis-(3-bromopropilo)-homopiperacina-bromuro dihi-
drico (Fp: 203°C). La mezcla se hierve durante 12 horas bajo
retorno y después del enfriado se libera del bromuro sódico -
separado. El filtrado se evapora en el vacío, se recibe el -
residuo en agua y la solución se agota con éter después de la
30.- alcalinización. El extracto etérico secado se concentra, el -



residuo se recoge en 3 ml de alcohol y se precipita el hidrocioruro con HCl etérico. Después de la reocrystalización de 2 ml de alcohol, se obtienen 0,6 g. del compuesto deseado con punto de fusión 196-199°C.

5.- Ejemplo 5

N, N'-Bis-(3-(3', 4', 5',-trimetoxidobenzoilóxico)-propilo)-homopiperacina-cloruro dihidrico-monohidratado.

- 40,4 g. de 3, 4, 5 trimetoxidobenzoácido-(3'cloropropilo)- ester y 7,0 g. de homopiperacina, se calientan con 9,7 g. de carbonato potásico, en 70 ml de dioxano absoluto, durante 25 horas, bajo reflujo. La mezcla de reacción obtenida se recibe en agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Después, el extracto de cloruro de metileno, limpio, se lava 3 veces con agua y luego se agita con HCl, 2n. El N,N'-Bis-(3-(3'-4'-5'-trimetoxidobenzoilóxico)-propilo)-homopiperacina, se separa como cloruro dihidrico oleaginoso. En seguida se segrega y tras corto tiempo solidifica. Se succiona bajo buen exprimido y se cristaliza de 100 ml, aproximadamente, de espíritu de benzol. El producto de la transformación cristaliza con una gran cantidad de agua de cristalización. Mediante largo secado sobre anhídrido fosfórico, se obtiene el monohidrato. Rendimiento 21 g. = 43,2 % del teórico. F: 196-197°C.

Ejemplo 6

- 25.- N,N'-Bis-(3-(3', 4', 5'-trimetoxibenzoilóxico)-propilo)-1,5-diazaciclo-octano

En un matraz de tres cuellos provisto con refrigerador de reflujo se disuelven 37 g. de cloruro 3, 4, 5 trimetoxibenzoilóxico en 200 ml de benzol absoluto, y luego, a una temperatura de 50-60°C. se añade a gotas una mezcla de 15,2 g. de N,N'-Bis-(3'-hidróxilo de propilo)-1,5 diazaciclo-octano -



(Kp_{0,05}:135-140°C), 14 g. de trietilamina y 200 ml de benzol absoluto. A continuación se calienta durante 1 ½ horas bajo -
 reflujó y después de la refrigeración se succiona el cloruro
 de trietilamonio. El filtrado se extrae con HCl-2n. Después
 de la separación por estratos, la fase acuosa se hace alcali-
 5.- na mediante NaOh concentrado y se extrae con benzol. Después
 del secado con sulfato sódico y de la evaporación del disolven
 te quedan en vacío, en forma de aceite 34,5 g. de base. Para
 la transformación en cloruro dihidrico se disuelve la base de
 ester en 100 ml de alcohol y se precipita con ácido clorhídri
 10.- co etéreo.

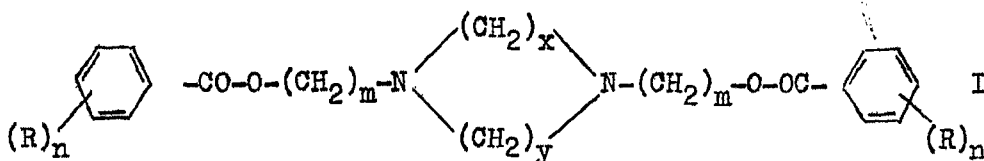
Descrita convenientemente la naturaleza de la Paten
 te de Invención, como asimismo la forma de poderlo llevar a -
 la práctica para convertirlo en una realidad industrializable,
 se hace constar que en la misma serán susceptibles de introdu
 15.- cir todas aquellas modificaciones de detalle que las circuns
 tancias y la práctica pudieran aconsejar, siempre y cuando que
 con las variaciones que se introduzcan, no se cambie, altere
 o modifique la esencialidad del objeto descrito.

N O T A

20.- Se declara de novedad y propiedad para todo el te
 rritorio español el contenido de las siguientes

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- "Métodos para la fabricación de nuevos esteres
 básicos" de acción dilatadora de la coronaria, de la fórmula
 25.- general I



en donde R, pueden ser iguales o distintos, preferiblemente -
 30.- iguales grupos de óxidos alcalinos bajos, preferentemente gru

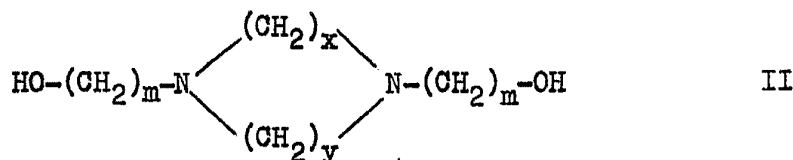


pos de metóxidos; n, un número entero de 1 a 3, preferiblemente 3; m, 2 ó 3; x, un número entero de 2 a 4; y 2 ó 3; y x e y, en conjunto un número entero de 2 a 7,

y sus sales farmacológicamente inofensivas de manera cierta,-

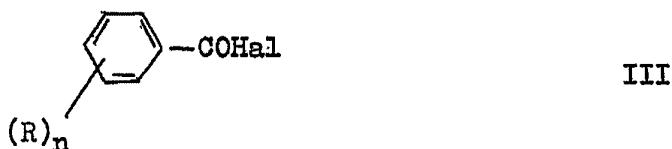
5.- caracterizados porque en la forma conocida se transforma, o

a) Un compuesto N,N'-Bis-hidroalcoholo de la fórmula general II



10.- en donde m, x e y tienen la misma significación que en la fórmula I,

con un halogenoide de ácido benzoico de la fórmula general III



15.-

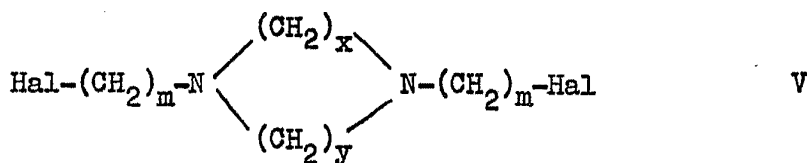
en donde R y n tienen la misma significación que en la fórmula I y Hal representa un halógeno, preferentemente cloro o bromo, y en caso necesario en presencia de un colector de ácidos.

20.- b) un álcali o sal de plata de ácido benzoico de la fórmula general IV,



25.- en donde R y n tienen la misma significación que en la fórmula I y Me representa un catión alcalino o de plata, con un compuesto N,N'-Bis-halogenalcoholo de la fórmula general V

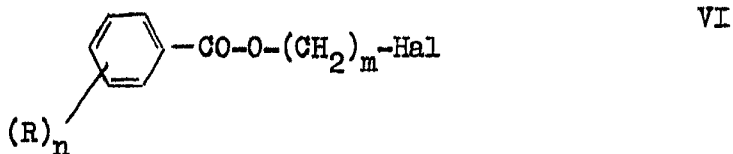
30.-





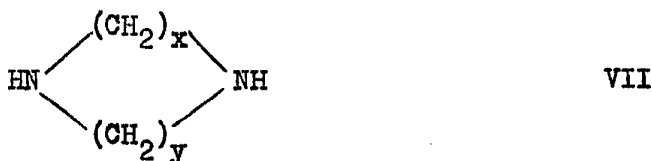
en donde m, x é y tienen la misma significación que en la fórmula I y Hal significa un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, realizándose la transformación bajo elevación de temperatura: o

5.- c) un ester de ácido benzoico, de la fórmula general VI,



en donde R, n y m tienen la misma significación que en la fórmula I, y Hal representa un halógeno, preferiblemente cloro o bromo,

con un compuesto de la fórmula general VII,



15.-

en donde x é y tienen la misma significación que en la fórmula I,

se transforman en la forma conocida y en caso necesario en presencia de un colector de ácido, y el ester básico obtenido con

20.- ácidos farmacológicamente inofensivos, para formar las sales correspondientes.

2a.- "METODOS PARA LA FABRICACION DE NUEVOS ESTERES BASICOS".

Se reivindica para esta Patente en España la prioridad de 16 de diciembre de 1.965, correspondiente a la demanda de Patente depositada en Alemania, bajo el núm. A 51 095 IVd/12.

10 DIC



Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de DOCE hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 10 diciembre de 1.966

E. GUNZALEZ VACAS
P.P.