



ESPAÑA

10 ES

11

NÚMERO

438.809

10 A 1

21

FECHA DE PRESENTACION

23-6-1975

438.809

PATENTE DE INVENCION

80 PRIORIDADES:	82 FECHA	83 PAIS
81 NUMERO		
818.145	26-7-1974	Bélgica

67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES AMINO-ETILICOS N-DISUS-TITUIDOS.

71 SOLICITANTE (S)

OMNIUM CHIMIQUE SOCIETE ANONYME

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

16, rue des Trois Arbres, BRUSELAS, Bélgica

72 INVENTOR (ES)

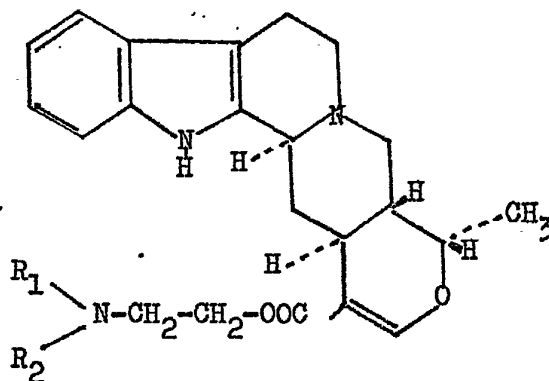
JEAN ALFRED ALPHONSE JOSEPH HANNART (nacionalidad belga), el cual ha cedido sus derechos a la Cía solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 La presente invención se refiere a los nuevos
compuestos esteres aminoetílicos N-disustituídos de la rau-
basina de fórmula general (1)



15 en la cual R_1 y R_2 son radicales alcoilos o forman junto con
el átomo de nitrógeno al que van unidos un núcleo heterocí-
clico del tipo del morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo,
pirrolidinilo.

Estos esteres utilizables en terapéutica pue-
den obtenerse por diferentes procedimientos.

La invención se refiere igualmente al proceso
de obtención.

20 Las fórmulas se reproducen en el diseño adjun-
to que ilustra el esquema de reacciones de los diferentes
procedimientos.

I. Preparación de esteres a partir del ácido raubasínico.

25 Este procedimiento consiste en hacer reaccio-
nar el ácido raubasínico con un halogenuro de amino-etano
sustituído de fórmula $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-X}$ en la cual R_1 y
 R_2 tienen el significado señalado antes y X es un halógeno,
en el seno de un disolvente orgánico en presencia de un car-
bonato alcalino insoluble en el medio reaccionante. La reac-

30

1 ción se efectúa ventajosamente calentando a reflujo los reactivos, preferiblemente en atmósfera inerte.

5 Como disolventes orgánicos utilizables se pueden citar los alcoholes anhidros y en particular el isopropanol. Cualquier disolvente orgánico que no disuelva los carbonatos alcalinos se puede, no obstante, utilizar.

10 El carbonato alcalino preferido es el carbonato de sodio. Tiene por objeto fijar el halogenoácido HX liberado en el transcurso de la reacción. Esto desplaza el equilibrio en el sentido deseado y eleva por consiguiente el rendimiento.

II. Preparación de esteres partiendo de la raubasina por transesterificación.

15 Este método permite obtener esteres en una sola etapa con un buen rendimiento y un tiempo de reacción bastante corto. El producto de partida es la raubasina (III). Como catalizador se puede emplear un alcoholato de metal alcalino, pero se prefiere un alcoholato de un amino alcohol (uno de los reactivos) o el metilato de sodio. El disolvente puede ser un hidrocarburo aromático. El metanol formado en el curso de la reacción, puede eliminarse por tamices moleculares dado que estos últimos pueden absorber en general alcoholes inferiores de cadena recta. La reacción se efectúa generalmente en atmósfera inerte. El producto puede aislarse por lavado de la fase orgánica con
20 agua a fin de eliminar el alcohol no transformado. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de sodio y se destila al vacío hasta sequedad. El residuo así obtenido se disuelve en un disolvente orgánico y se trata con ácido clorhídrico gaseoso seco o con ácido clorhídrico concen
25
30

1 trado para obtener el hidrocioruro deseado.

Los ejemplos siguientes ilustran de manera no limitativa las características de la invención:

EJEMPLO 1

5 Hidrocioruro del raubasinato de dimetilaminoetilo.

Se calienta a reflujo una solución de 3,75 g de hidrocioruro de ácido raubasénico en 100 ml de isopropanol anhidro, en presencia de 2,12 g de carbonato de sodio anhidro, agitando al mismo tiempo y bajo atmósfera de nitrógeno con 1,08 g de dimetilaminocloroetano.

10

Al cabo de cuatro horas, se filtra la mezcla reaccionante y se lava el precipitado con un poco de isopropanol seco. Se evapora la solución alcohólica, se lava con agua el residuo recogido en 100 ml de cloruro de metileno y se evapora al vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en isopropanol y se acidifica con ácido clorhídrico. Se filtran los cristales y se recristaliza de metanol. Se obtienen 2,4 g de hidrocioruro del raubasinato de dimetilaminoetilo.

15

20

P.f. : 291 - 292°C

$(\alpha)_D$: 0° (c = 0,5, H₂O)

Espectro U.V. : λ_{max} m μ (log ϵ): 222 (4,87)- 288 (4,22);

Espectro I.R. : carbonilo de ester en 1695 cm⁻¹

25

Espectro RMN. : un duplete de 3 protones centrados sobre 1,18
un singlete de 6 protones en 2,46
un macizo de 3 protones en 4,40
un macizo de 5 protones entre 7,10 y 7,70
un singlete de 1 protón en 8,63

30

1

Análisis : $C_{24}H_{31}N_3O_3 \cdot 2HCl$

	% C	% H	% N
Calculado	59,75	6,87	8,71
Encontrado	59,77	6,90	8,69

5 EJEMPLO 2

Hidrocioruro del raubasinato de 1-metil-4 β etilpiperazina.

Se calienta a reflujo una solución de 3,75 g del hidrocioruro del ácido raubasínico en 100 ml de isopropanol anhidro, en presencia de 3,20 g de carbonato de sodio anhidro, agitando al mismo tiempo y en atmósfera de nitrógeno con 2,35 g de dihidrocioruro de 1-metil-4 β -cloroetilpiperazina. Al cabo de cuatro horas se trata la mezcla como en el ejemplo 1. Se obtienen 3,2 g de hidrocioruro de raubasinato de 1-metil-4 β -etilpiperazina.

15 P.f. : 238 - 240°C

(α)_D : -62 (c = 0,4, H₂O)

Espectro U.V. : λ max μ (log ϵ): 219 (4,43), 278 (3,82)

Espectro I.R. : carbonilo de ester en 1710 cm^{-1}

20 Espectro RMN. : un duplete de 3 protones centrados en 0,90
un singlete de 3 protones en 2,11
un triplete de 2 protones en 4,20
un macizo de 5 protones entre 6,86 y 7,44
un singlete de 1 protón en 9,40

25 Análisis : $C_{27}H_{36}N_4O_3 \cdot 3HCl$

	% C	% H	% N
Calculado	56,50	6,85	9,76
Encontrado	56,57	6,81	9,71

EJEMPLO 3

Hidrocioruro del raubasinato de N- β etilpirrolidina.

30 A una solución de 1,16 g de pirrolidin-etanol

1 en 100 ml de benceno seco, se le añade 0,23 g de sodio. A
la mezcla obtenida se le añade 3,52 g de raubasina y se lle
va a reflujo en atmósfera de nitrógeno y resguardado de la
luz durante 4 horas. La mezcla reaccionante se enfría a
5 continuación y se lava con agua. La fase bencénica se seca
despues sobre sulfato de sodio anhidro y se destila al va-
cío hasta sequedad. Se recoge el residuo en isopropanol y
se acidifica con ácido clorhídrico gaseoso. Se obtienen
10 3,74 g de hidrocioruro de raubasinato de N-β etilpirrolidi
na.

P.f. : 281 - 283°C

(α)_D : + 16,2° (c = 0,4, H₂O)

Espectro U.V. : λ_{max} mμ (log ε): 225 (4,73); 286 (4,19)

Espectro I.R. : carbonilo de ester en 1695 cm⁻¹

15 Espectro RMN. : un duplete de 3 protones en 1,14
un quintuplete de 4 protones en 1,81
un triplete de 3 protones en 4,40
un macizo de 5 protones entre 7,00 y 7,70
un singlete de 1 protón en 8,63

20 Análisis : C₂₆H₃₃N₃O₃ · 2HCl

	% C	% H	% N
Calculado	61,41	6,94	8,26
Encontrado	61,50	6,90	8,25

EJEMPLO 4

25 Hidrocioruro de raubasinato de N-β etilmorfolina.

A una solución de 1,32 g de morfolinoetanol,
en 100 ml de benceno seco, se le añaden 0,23 g de sodio.
A la mezcla obtenida se le añaden 3,52 g de raubasina y
se le lleva a reflujo en atmósfera de nitrógeno y a res-
30 guardo de la luz durante 4 horas. La mezcla reaccionante

se trata como en el ejemplo 3. Se obtienen 3,93 g del hidrocioruro de raubasinato de N-β etilmorfolina.

P.f. : 235 - 237°C

(α)_D : -12,5° (c = 0,4, H₂O)

Espectro U.V. : λ max mμ (log ε): 220 (4,56); 288 (3,70)

Espectro I.R. : Carbonilo de ester en 1695 cm⁻¹

Espectro RMN. : un duplete de 3 protones en 1,13

un triplete de 4 protones a 3,73

un triplete de 3 protones en 4,31

un macizo de 5 protones entre 7,00 y 7,60

un singlete de 1 protón en 8,47

Análisis : C₂₆H₃₃N₃O₄ · 2HCl

	% C	% H	% N
Calculado	59,54	6,73	8,01
Encontrado	59,27	6,70	8,04

EJEMPLO 5

Hidrocioruro del raubasinato de N-β etilpiperidina.

Una solución de 3,1 g de hidrocioruro del ácido raubasínico en 100 ml de isopropanol anhidro, en presencia de 1,6 g de carbonato de sodio anhidro se calienta a reflujo agitando y en atmósfera de nitrógeno con 1,4 g de cloroetilpiperidina. Después de tres horas de reflujo se trata la mezcla como en el ejemplo 1. Se obtienen 2,9 g de hidrocioruro del raubasinato de N-β etilpiperidina.

P.f. : 285 - 286°C

(α)_D : -17,5° (c = 1, H₂O)

Espectro U.V. : λ max mμ (log ε): 222 (4,47); 274 (3,77)

Espectro I.R. : Carbonilo de ester en 1715 cm⁻¹

Espectro RMN. : un duplete de 3 protones en 1,23

6 protones en 1,53

un triplete de 2 protones en 4,33
un macizo de 5 protones entre 7,00 y 7,70
un singlete de 1 protón en 8,51

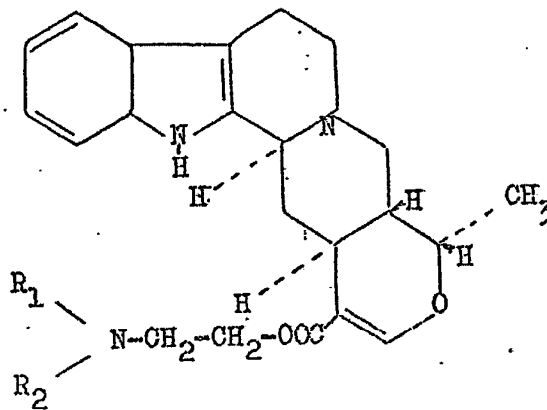
Análisis: $C_{27}H_{35}N_3O_3 \cdot 2HCl$

	% C	% H	% N
Calculado	62,06	7,14	8,04
Encontrado	61,99	7,12	8,05

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

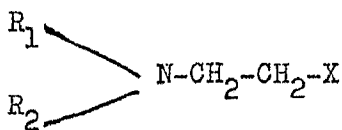
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de obtención de esterés amino-etílicos N-disustituídos de la raubasina de fórmula general:



en la cual:

R₁ y R₂ son radicales alcoholos o forman junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos un anillo heterocíclico del tipo del morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo pirrolidinilo, caracterizado porque el ácido raubasínico (II) se hace reaccionar con un halogenuro de aminoetano sustituido de fórmula



5 en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y X es un halógeno, en el seno de un disolvente orgánico en presencia de un carbonato alcalino insoluble en el medio reaccionante, llevándose a cabo la reacción ventajosamente por calentamiento de los reactivos a reflujo - preferentemente en atmósfera inerte.

10 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque pueden utilizarse como disolventes orgánicos los alcoholes anhidros y en particular el isopropanol o cualquier otro disolvente orgánico que no disuelva los carbonatos alcalinos.

15 3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el carbonato alcalino es el carbonato de sodio.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

20 UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES AMINOETILICOS N-DI SUSTITUIDOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de nueve páginas mecanografiadas.

25 Madrid, 23 de Junio de 1975
BERNARDO UNGRIA
P.P.

