

441,158

441,158

PATENTE DE INTRODUCCION

por DIEZ AÑOS

cuyo privilegio se solicita para España, sus te
rritorios y plazas de soberanía, a favor de:

OMNIUM CHIMIQUE SOCIETE ANONYME

entidad belga, domiciliada en 16, rue des Trois
Arbres, Bruselas, Bélgica, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES AMINO-
ETILICOS N-DISUBSTITUIDOS"

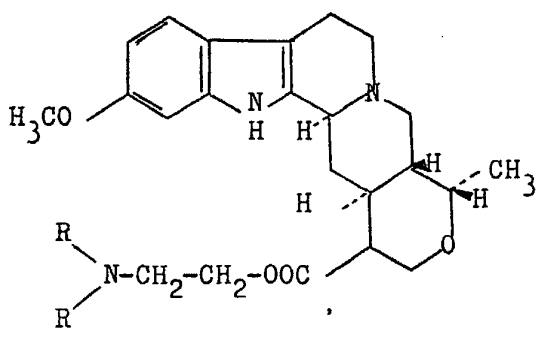
Fuente de información: Patentes belgas nos. 764.950
y 780.854, de fechas 29 mar
zo 1971 y 17 marzo 1972, res
pectivamente.

BAD ORIGINAL

Int. Cl.: C07D//A61K
RESUMEN DESCRIPTIVO

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de ésteres aminoalifáticos N-disustituidos del ácido 11-metoxi-raubasínico de fórmula general

5. (I): -----



en la cual los grupos R son unos radicales alcohilo o forman junto con el átomo de nitrógeno, al cual están fijados, un núcleo heterocíclico del tipo morfolino, piperidinilo, piperacínilo, pirrolidinilo. -----

10. Estos ésteres, utilizables en terapéutica, pueden obtenerse por diferentes procedimientos. -----

Las fórmulas están reproducidas en el dibujo anexo que ilustra el esquema de reacción de los diferentes procedimientos. -----

I. Preparación de los ésteres partiendo de ácido 11-metoxi-raubasínico

El ácido 11-metoxi-raubasínico (II) puede obtenerse por saponificación de la 11-metoxi-raubasina (III). El ácido 11-metoxi-raubasínico se aísla directamente en forma de zwitterion de la mezcla de saponificación por precipitación a pH isoelectrico. La insolubilidad del zwitterion en la mezcla de saponificación permite evitar las pérdidas e incrementa el rendimiento. Además, el ácido se obtiene en un alto estado de pureza; las sales minerales y orgánicas permanecen en solución. - - - - -

Este procedimiento es destacable en particular porque consiste en hacer reaccionar el ácido 11-metoxi-raubasínico en forma de zwitterion con un halogenuro de aminoetano sustituido de fórmula $\begin{matrix} R \\ | \\ H-CH_2-CH_2-X \\ | \\ R \end{matrix}$, en la cual R tiene la significación precitada y X es un halógeno, en el seno de un solvente orgánico en presencia de un carbonato alcalino insoluble en el medio de reacción. La reacción se efectúa ventajosamente por calentamiento a reflujo de los reactivos; preferentemente bajo atmósfera inerte. - - - -

Como solventes orgánicos utilizables, se pueden citar los alcoholes anhidros y en particular el isopropanol. Cualquier otro solvente orgánico que no disuelva los carbonatos alcalinos puede, sin embargo, utilizarse. El carbonato alcalino preferido es el carbonato de potasio. Tiene por objeto fijar el ácido halohídrico HX liberado en el curso de

la reacción. Esto desplaza el equilibrio en el sentido deseado e incrementa en consecuencia el rendimiento. - - - - -

- Según una variante del procedimiento, es posible hacer reaccionar directamente el clorhidrato del halogenuro de aminocetano sustituido de fórmula:
5.
$$\begin{array}{c} R \\ \diagdown \\ N-CH_2-CH_2-X.HCl \\ \diagup \\ R \end{array}$$
- con una sal alcalina del ácido 11-metoxi-raubasínico en presencia de un aceptor de ácidos insolubles en el medio y de acetato de potasio seco, en un solvente tal como el isopropanol, a la temperatura de reflujo del solvente, se filtra
10. el cloruro alcalino formado y se hace precipitar el producto deseado por adición de ácido clorhídrico gaseoso seco o de ácido clorhídrico concentrado para obtener el clorhidrato deseado. - - - - -

- Los ejemplos siguientes ilustran un procedimiento
15. sin, sin embargo, limitarlo. - - - - -

EJEMPLO 1:

Ácido 11-metoxi-raubasínico

- Se lleva a reflujo una suspensión de 18,8 g
- (0,045 M) de clorhidrato de 11-metoxi-raubasina en 668 ml de
20. metanol con una solución de 10,25 g de sosa en pastillas en 340 ml de agua destilada. - - - - -

Después de ebullición durante 20 horas al abrigo de la luz y bajo gas inerte, la solución es clara y se destila el alcohol bajo presión reducida hasta un volumen de

250 ml. La solución acuosa es enfriada a 20°C y extraída con 100 ml de cloruro de metileno, y después filtrada. - -

Esta solución se acidula con ácido acético a la mitad, hasta pH 6,5. Se guarda en la nevera. - - - - -

5. El precipitado es escurrido a fondo y lavado con un poco de agua. Se escurre y se seca 5 días sobre P_2O_5 . Se obtienen entonces 16,2 g de un producto rigurosamente anhidro. Rendimiento: 98,2%. - - - - -

Características: - Insoluble en agua a pH 6-6,5. - - - - -

10. - Soluble en medio ácido y alcalino. - - -
- Soluble en alcohol, cloruro de metileno.
- Cristalizable en el isopropanol. - - - -
- Fusión: 250°C. - - - - -

EJEMPLO 2:

15. Diclorhidrato de 11-metoxi-raubasinato de dimetilaminoetilo

1,85 g (0,005 M) de ácido 11-metoxi-raubasínico, 50 ml de isopropanol anhidro, 0,55 g (0,006 M) de Na_2CO_3 anhidro se llevan a reflujo bajo argón durante 5 horas con 0,64 g (0,006 M) de dimetilaminocloroetano. Poco a poco el zwitterion pasa a la solución. Se filtra el precipitado que se lava con un poco de isopropanol seco. - - - - -

- 20.

Se acidula con una solución de isopropanol saturada con HCl gaseoso. Se forma un precipitado que después de escurrido y secado pesa 1,75 g. Rendimiento: 67,8%. - - - -

El producto es recrystalizado en metanol. - - - -

5. Adicionando isopropanol a las aguas madres de cristalización, después de haber evaporado el metanol y dejado reposar en la nevera, cristaliza fácilmente una segunda parte. - - - - -

F > 310°C descomp. - - - - -

10. Absorción U.V. - - - - -

El cuerpo presenta 2 máximos a 226 mμ y 294 mμ - - - - -

Absorción I.R. - - - - -

Carbonilo de éster a 1725 cm⁻¹ - - - - -

Análisis: calculado para C₂₅H₃₅N₃O₄Cl₂

15.	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	58,59	6,88	8,19	13,83
Hallado:	58,39	6,92	8,09	13,68

EJEMPLO 3:

Diclorhidrato de 11-metoxi-raubacinato de dimetilaminoetilo

20. En un balón provisto de un agitador, de un refrigerador condensador con guarda de sosa y de un termómetro, se disuelve 1 mol (406,53 g) de 11-metoxi-raubacinato de po

tasio anhidro en 4 litros de isopropanol absoluto. Se adicionan a continuación 0,1 moles (9,8 g) de acetato de potasio seco, después 1,3 moles (179,7 g) de carbonato de potasio seco y finamente pulverizado. - - - - -

5. Se enfría a continuación la suspensión entre +5° y +10° colocándola en un baño de hielo y se adicionan pequeñas fracciones, 1,1 moles (158,4 g) de clorhidrato de betadimetilaminocloroetano. Una vez terminada la introducción se lleva la suspensión a reflujo y se la mantiene así durante 5 horas. A continuación, se la enfría y se filtra. Se lava el precipitado con 100 ml aproximadamente de isopropanol.

10. Se adicionan al filtrado 2 moles (64 g) de metanol absoluto y después una solución previamente helada de ácido clorhídrico anhidro en isopropanol, hasta que se obtiene un pH de aproximadamente 2. Se forma un precipitado amarillo pálido. Se mantiene la suspensión durante una noche entre -10°C y -15°C y después se filtra. El precipitado amarillo es recristalizado en una mezcla metanol-isopropanol. Las mismas constantes físicas que en el ejemplo 1. - - - - -

20. II. Preparación de los ésteres partiendo de 11-metoxi-raubasina por transesterificación

Este método permite obtener los ésteres en una sola etapa con un buen rendimiento y un tiempo de reacción bastante corto. - - - - -

25. El producto de partida es la 11-metoxi-raubasina

(III). Como catalizador, se puede emplear un alcoholato de metal alcalino pero la preferencia irá hacia un alcoholato de aminoalcohol (uno de los reactivos) o al metilato de sodio. El solvente puede ser un hidrocarburo aromático. El metanol, formado en el curso de la reacción, puede ser eliminado por unos tamices moleculares, dado que estos últimos pueden absorber en general alcoholes inferiores de cadena recta. De esta manera el equilibrio es desplazado en el sentido deseado y el rendimiento aumenta. El tamiz molecular no es siempre necesario y puede ser empleado reemplazado por otros medios de captar el metanol. La reacción se efectúa generalmente bajo atmósfera inerte. El producto puede ser aislado por lavado con agua de la fase orgánica a fin de eliminar el alcohol no transformado. La fase orgánica es seguidamente secada sobre sulfato de sodio y destilada a seco bajo vacío. El residuo así obtenido es disuelto en un solvente orgánico y tratado con ácido clorhídrico gaseoso seco o ácido clorhídrico concentrado para obtener el clorhidrato deseado. - - - - -

20. Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin, sin embargo, limitarla. - - - - -

EJEMPLO 1:

Diclorhidrato de 11-metoxi-raubasinato de morfolino-etilo

25. A una solución de 1,31 g de 2-morfolino-etanol en 150 ml de benceno seco, se adicionan 0,23 g de sodio. A la

mezcla obtenida, se adicionan 3,82 g de 11-metoxi-raubasina y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y al abrigo de la luz durante 7 horas. La mezcla de reacción es a continuación enfriada, lavada con agua. La fase bencénica es seguidamente secada sobre sulfato de sodio anhidro y destilada a sequedad bajo vacío, el residuo es tomado de nuevo en alcohol isopropílico y se acidula con ácido clorhídrico gaseoso.

Fusión 286-7°C.

10. $[\alpha]_D^{25}$: -23° (c = 1) (H₂O)

U.V. lambda max a 228 y 296 mμ

I.R. : carbonilo de éster a 1725 cm⁻¹

Análisis: % Cl

Calculado : 13,11 %

15. hallado : 13,02 %

EJEMPLO 2:

Diclorhidrato de 11-metoxi-raubasinato de morfolino-etilo

20. La reacción se realiza en un soxhlet. En el balón, se introducen 3,8 g de 11-metoxi-raubasina, 1,31 g de 2-morfolino-etanol, 0,23 g de sodio y 150 ml de benceno. En el cartucho de papel filtro del soxhlet, se colocan 10 g de tamiz molecular del tipo 4 Å. La mezcla es calentada a reflujo

bajo una corriente de nitrógeno. Cuando la transesterificación esté completa, la mezcla se enfría y se lava con agua. La fase bencénica es seguidamente secada con sulfato de sodio anhidro y destilada a sequedad bajo vacío. El residuo es tomado de nuevo en alcohol isopropílico y acidulado con ácido clorhídrico gaseoso. - - - - -

5.

Las mismas constantes que en el ejemplo 1. - - - - -

Los compuestos siguientes han sido preparados por uno cualquiera de los métodos descritos a continuación: - -

10.

1) Clorhidrato de 11-metoxi-raubasinato de piperidino-etilo.

Fusión: 252°C (dec.) - - - - -

$[\alpha]_D^{25}$: -23° (c = 1, H₂O) - - - - -

U.V.: lambda max a 226 y 295 mμ - - - - -

I.R.: carbonilo de éster a 1724 cm⁻¹ - - - - -

15.

Análisis: Calculado para C₂₈H₃₉O₄N₃Cl₂

	C%	H%	N%
calculado:	60,86	7,11	7,60
hallado:	60,84	7,08	7,63

2) Clorhidrato de 11-metoxi-raubasinato de pirrolidino-etilo.

20.

Fusión: 230°C

$[\alpha]_D^{25}$: -21° (c = 1, H₂O) -----

U.V.: lambda max. a 227 y 296 mμ -----

I.R.: carbonilo de éster a 1725 cm⁻¹ -----

Análisis: calculado para C₂₇H₃₇O₄N₃Cl₂

5.

	C%	H%	N%
calculado:	62,06	7,13	8,04
hallado:	62,10	7,03	8,11

3) Clorhidrato de 11-metoxi-raubasinato de N-metil-piperazino-etilo. -----

10.

Fusión : > 295°C -----

$[\alpha]_D^{25}$: -20° (c = 1, H₂O) -----

U.V.: lambda max. a 226 y 294 mμ -----

I.R. : carbonilo de éster a 1725 cm⁻¹ -----

Análisis: calculado para C₂₈H₄₁O₄N₄Cl₃

15.

	C%	H%	N%
calculado:	55,67	6,84	9,27
hallado:	55,63	6,79	9,32

20.

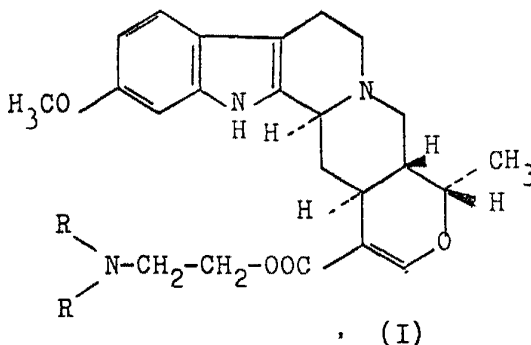
Desde luego diversas modificaciones pueden aportarse por el técnico a los procedimientos que han sido descritos únicamente a título de ejemplos no limitativos sin salir del marco de la invención. -----

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento de preparación de ésteres aminoélicos N-disustituídos, del ácido 11-metoxi-raubasínico, de fórmula general: - - - - -



10. en la cual los grupos R son unos radicales alcoilo o forman junto con el átomo de nitrógeno, al cual están fijados, un núcleo heterocíclico del tipo morfolino, piperidinilo, piperacínilo, pirrolidinilo, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar el ácido 11-metoxi-raubasínico en forma de switterion con un halogenuro de aminoetano sustituido de fórmula $\begin{matrix} R \\ | \\ N-CH_2-CH_2-X \\ | \\ R \end{matrix}$, en la cual R tiene la significación indicada anteriormente y X es un halógeno, en el seno de un solvente orgánico en presencia de un carbonato alcalino insoluble en el medio de reacción. - - - - -
- 15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 11-metoxi-raubasínico puede obtenerse por saponificación de la 11-metoxi-raubasina y porque el ácido 11-metoxi-raubasínico es aislado directamente en forma de zwitterion de la mezcla de saponificación por precipitación a pH isoelectrico. - - - - -

5.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa por calentamiento a reflujo de los reactivos preferentemente bajo atmósfera inerta. - - - - -

10.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como solventes orgánicos se usan alcoholes anhidros y en particular isopropanol, pudiendo utilizarse sin embargo cualquier otro solvente orgánico que no disuelva los carbonatos alcalinos. - - - - -

15.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como carbonato alcalino se usa preferentemente carbonato de potasio. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar directamente el clorhidrato del halogenuro de aminoetano sustituido de fórmula $\begin{matrix} R \\ | \\ R-CH_2-CH_2-X.NCl \end{matrix}$ con una sal alcalina del ácido 11-metoxi-raubasínico en presencia de un aceptor de ácido insoluble en el medio de reacción y de acetato de potasio seco en un solvente tal como el isopropanol, a la temperatura de reflujo

20.

25.

del solvente; se filtra el cloruro de potasio formado y se hace precipitar el producto deseado por adición de ácido clorhídrico gaseoso seco o de ácido clorhídrico concentrado para obtener el clorhidrato deseado. - - - - -

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, partiendo de 11-metoxi-raubasina, caracterizado porque esta preparación tiene lugar por transesterificación. - - - - -

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque siendo la 11-metoxi-raubasina el producto de partida se utiliza como catalizador un alcoholato de metal alcalino, preferentemente un alcoholato de aminoalcohol (uno de los reactivos) o metilato de sodio, pudiendo ser el solvente un hidrocarburo aromático y porque la reacción se efectúa, en general, bajo atmósfera inerte y el metanol formado en el curso de la reacción puede ser eliminado recurriendo a tamices moleculares o a cualquier medio para captar el metanol. - - - - -

20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el producto puede ser aislado por lavado con agua de la fase orgánica a fin de eliminar el alcohol no transformado; la fase orgánica es seguidamente secada (por ejemplo sobre sulfato de sodio) y destilada a sequedad bajo vacío y el residuo así obtenido es disuelto en un solvente orgánico y tratado con ácido clorhídrico gaseoso seco o ácido clorhídrico concentrado para obtener el clorhidrato deseado. - - - - -

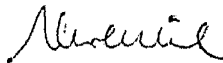
25.

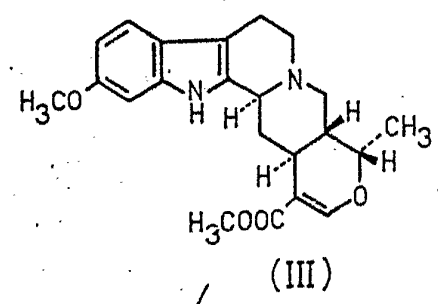
10.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES AMI
NOETILICOS N-DISUBSTITUIDOS". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras y de una lámina de dibujos que la ilustra.

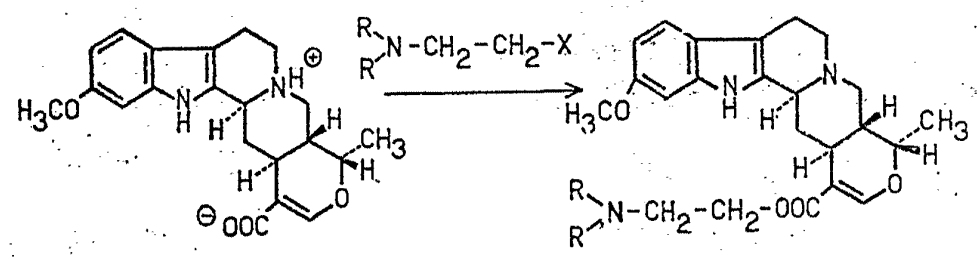
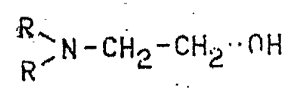
MADRID, 22 SET. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL





(III)



(II)

(I)