



201723

201723

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO QUIMICO, DOTADO DE PROPIEDADES ANALGESICAS", a favor de la firma suiza, LABORATOIRES OM, Société Anonyme, de Binebra (Suiza).

- , -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Entre los medicamentos de más valor terapéutico se cuentan los analgésicos potentes que suprimen el dolor sin causar inconsciencia, o sea, que no son an st sicos propiamente dichos. Hasta hace poco tiempo solo se disponia, aparte del opio y sus derivados, morfina, codeina, etc., de los llamados antipiréticos analgésicos sintéticos, o sea, la innumerable serie de los derivados salicílicos, cincof nicos, del p.aminofenol y de la pirazolona, etc., los cuales no llegan, ni mucho menos, a acercarse en poder analgésico a la morfina.

Tiene, por tanto real interés, el poder disponer de un analgésico central que no posea las propiedades estupefacientes de la morfina y sus similares y que, por otra parte, no sea extraido como está del opio, producto natural y sometido, por tanto, a las circunstancias de terreno y posibili



201723

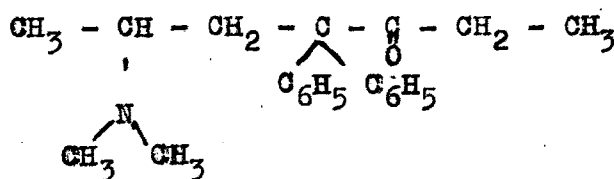
dades de cultivo con todas las limitaciones que éstas imponen.

Durante los años de la pasada guerra, los científicos alemanes estuvieron buscando un cuerpo sintético que reuniera estas condiciones y fruto de sus trabajos fué, el H 10820, más tarde conocido con el nombre de Methadone.

5.

Este cuerpo, cuya denominación química es clorhidrato del 6 dimetilamino, 4,4 difenil 3 heptanona y cuya fórmula desarrollada es la siguiente

10.



se caracteriza por la presencia de la función cetona en el carbono 3 de los dos radicales fenilo en el carbono 4 y del grupo dimetilamino en el carbono 6. Es un cuerpo ópticamente activo por ser asimétrico el carbono 6 y de él se conocen los tres isómeros, dextro, levo y dextro-levo, o racémico. El que se utiliza en terapéutica es el dextro-levo que se presenta en cristales blancos, inodoros y de sabor amargo que funden entre 232 y 235° y son solubles en agua, alcohol y cloroformo, siendo insolubles en éter y glicerina.

15.

20.

Según el procedimiento de preparación que se sigue en el extranjero, este cuerpo se obtiene por una síntesis de pasos múltiples, en la cual las fases características son:

la preparación del Dimetil amino difenil

25.

valeronitrilo

y la condensación de este con el bromuro de etilmagnesio con lo cual se obtiene la Methadone bruta que luego se purifica.

30.

Este procedimiento de preparación, cuya patente de in tr o d u c c i o n e s e s o l i c i t a e n E s p a ñ a, se caracteriza porque, a par

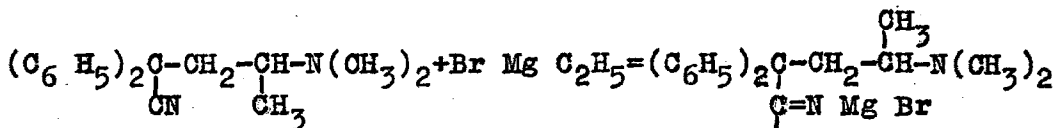
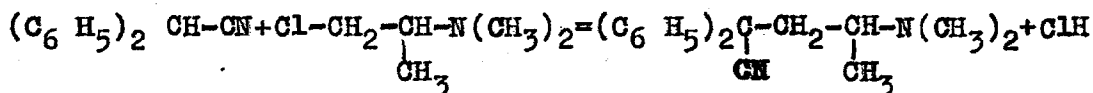
201723



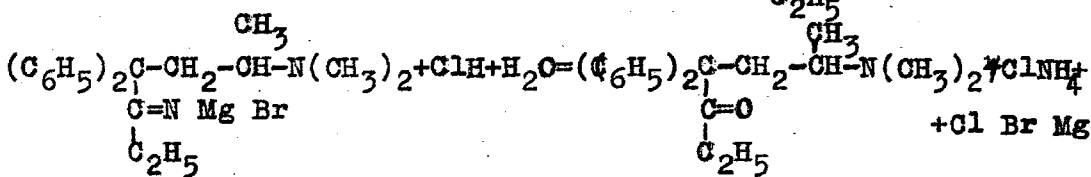
tir de sustancias conocidas, como son el difenil, acetoni-
trilo y el cloruro de dimetil aminopropilo se obtiene por
calentamiento en medio alcalino el dimetil amino difenil va-
lero nitrilo y de este, previa purificación, por tratamiento
5. con solución eterea de bromuro de etilo y magnesio en calien-
te se obtiene una sustancia química nueva, la 6 dimetil ami-
no 4,4 difenil 3 heptanona en forma de base bruta, a partir
de la cual se obtiene el clorhidrato puro o Methadone.

Las reacciones quedan ilustradas por las ecuaciones

10. siguientes:



15.



Los ejemplos siguientes muestran como se puede llevar
20. a la práctica la invención. Queda, sin embargo, bien entendi-
do, que no se limita de ningún modo a los detalles referidos
en estos ejemplos:

Ejemplo:

25. Se introducen en un balón partes iguales de Difenil
aceto nitrilo, cloruro de dimetil amino propilo y sosa cáus-
tica. Se calienta agitando y bajo refrigerante de reflujo
durante dos horas a 140°.

30. Se deja enfriar y se mezcla el contenido del balón
con 5 veces su volumen de agua destilada. Se separa entonces
el producto bruto en forma de una masa cristalina que con-



201723-2

tiene el nitrilo, el cual se purifica por extracción con disolvente, eter de petróleo o bencina ligera, y se seca en el vacío.

5. El dimetil amino difenil valero nitrilo funde a 91-92°
Para pasar de este producto al dimetil amino difenil 3 heptanona se utiliza una síntesis de Grignard en la forma siguiente:

10. Se disuelve una parte de dimetilamino difenil valero nitrilo en 1 y media partes de un disolvente apropiado, benceno, tolueno, xileno, etc., y sobre esta disolución colocada en un matraz con refrigerante, se añade lentamente el reactivo de Grignard, formado con una parte de bromuro de etilo, una y media de éter y una quinta parte de magnesio metálico.

15. Se destila el éter calentando a unos 100° y después se descompone el producto de adición formado en el curso de la reacción, añadiendo 5 partes de ácido clorhídrico diluido y calentado durante 4 horas a 100°.

20. Se deja enfriar y se filtra. El residuo cristalino que queda sobre el filtro es la dimetilamino difenil heptanona bruta en forma de clorhidrato.

25. Se purifica disolviendo el producto bruto en agua caliente, dejando en libertad la base por adición de sosa cáustica en cantidad suficiente para neutralizar. La base se separa del agua por filtración, se lava con agua destilada y luego se suspende en agua y se le añade la cantidad necesaria de ácido clorhídrico para obtener la disolución completa. Se evapora a sequedad en el vacío y se obtiene el clorhidrato de 6 Dimetilamino 4,4 Difencil 3 Heptanona puro que funde a 232°-235°.
- 30.



201723

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de ejecución, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, construirse o realizarse con las proporciones, tiempos y temperaturas más adecuados a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

5.

NOTA

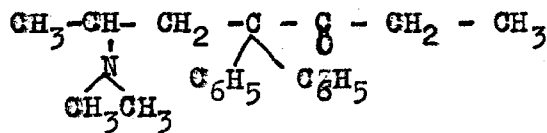
Descrito el objeto y utilidad de la invención, lo que se declara como no practicado ni puesto en ejecución en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

10.

1ª.- Un procedimiento de preparación de un nuevo

compuesto químico de propiedades analgésicas, caracterizado esencialmente por el hecho de realizar su obtención por una síntesis de pasos múltiples, en la cual las fases características son: la preparación del dimetilamino-difenil valerono-trilo y la condensación de éste con el bromuro de etilmagnesio; con lo cual se obtiene el clorhidrato del 6 dimetilamino, 4, 4difenil 3 heptanona y cuya fórmula desarrollada es:

15.



20.

del cual se utiliza el isomero dextro-levo que se presenta en cristales blancos, inodoros y de sabor amargo, que funden entre 232 y 235° C.

25.

2ª.- Un procedimiento según la anterior reivindicación

201723.



5. ción, en el cual el dimetil amino difenil valero nitrilo se obtiene a partir de sustancias conocidas como son el difenil acetónitrilo y el cloruro de dimetil amino propilo, por calentamiento en medio alcalino, siguiendo un proceso de purificación por tratamiento con solución etérea de bromuro de etilo y magnesio en caliente, se obtiene la sustancia nueva que es la 6 dimetil amino 4, 4-difenil 3 heptanona a partir de la cual se obtiene el clorhidrato puro o Methadone
10. 3ª.- Un procedimiento de preparación de un nuevo compuesto químico dotado de propiedades analgésicas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.

15.

Madrid, a 2 de febrero de 1952.

LABORATOIRES OM, Société Anonyme.

p.a.

JAMES ISENN MIRALLES
P. P.