

206505



P A T E N T E  
D E  
I N T R O D U C T I O N  
206505

por "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS DOTADOS DE PROPIEDADES ANALGESICAS", a favor de la firma española, UNION QUIMICO-FARMACEUTICA, S.A.E., do miciliada en Barcelona, Avda. Marqués de Argentera, nº 21.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

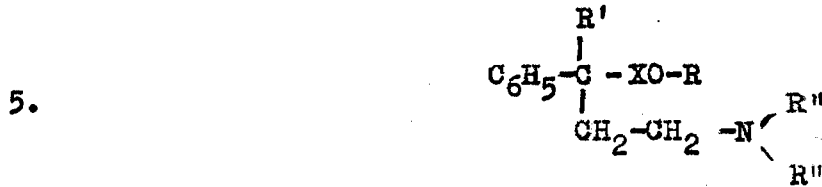
La presente invención, realizada en el extranjero, se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos compuestos químicos, dotados de propiedades analgésicas.

- Las investigaciones en el campo de los analgésicos sin téticos, se dirigen principalmente, en la síntesis de substan cias que sean potentes analgésicos, sin ser anestésicos. Hasta hace poco se disponía solamente de dos clases de substancia de este tipo, el opio y sus derivados y los antipiréticos-anal gésicos del tipo de acetilsalicílico, pirazolonas, etc.
- 5.
10. Hoy día se dispone de sustancias de tipo analgésico central, desprovisto de las propiedades estupefacientes de los derivados del opio, siendo las propiedades analgésicas de los mismos, del mismo orden, están desprovistos, en cambio, de muchas de las propiedades que originan efectos se cundarios.
- 15.

206505



Los compuestos químicos objeto de la invención, responden a la fórmula general



En la que R puede ser un radical etilo u oxietilo, R' y R'' pueden ser metilo, dimetilo, dimetileneteróxido y X puede ser un C o un S.

10. Según estas substituciones en la fórmula general, se obtienen los compuestos que se ordenan, de acuerdo con los ejemplos que se indican más adelante y quedan comprendidos en los siguientes grupos:

- (I) R'=R''=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ; X=C; R''' = CH<sub>3</sub> ; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-
15. (II) R'=R''=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ; X=S; R''' = CH<sub>3</sub> ; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-
- (III) R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R''=CH<sub>3</sub> ; R'''=CH<sub>3</sub> ; X = C ; R = C<sub>2</sub> H<sub>5</sub>
- (IV) R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R'' = CH<sub>3</sub> ; R'''=CH<sub>3</sub> ; X = S ; R= C<sub>2</sub> H<sub>5</sub>
- (V) R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R'' = R'''=C<sub>5</sub>H<sub>10</sub> ; X = C ; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- (VI) R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R''≠R''' = C<sub>5</sub>H<sub>10</sub> ; X=S ; R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
20. (VII) R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R''=R'''=C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> O ; X=C ; R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

En el ejemplo (I) se comprenden, cuando R=CH<sub>3</sub>, la serie de cuerpos entre los cuales está el llamado Demerol y la sulfona correspondiente cuando el C se substituye por un S.

En el ejemplo (II) se comprenden una serie de derivados análogos al designado, ya con el nombre de Methadone, pero que se diferencian notablemente de él en cuanto a su composición, pues la methadone es un derivado de la 4,4-difenil-3-heptanona y, en cambio, esta serie de derivados que ahora resultan son derivados de la 4,4-difenil-3-hexanona cuerpos de acción análoga a la Methadona, en los que, si bien la ac-

25.

30.

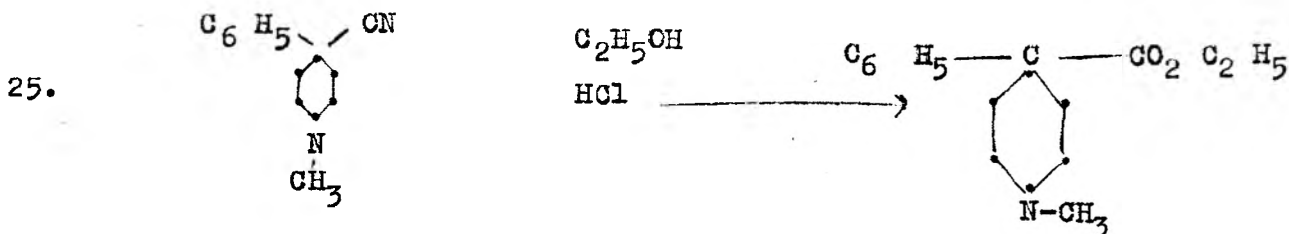
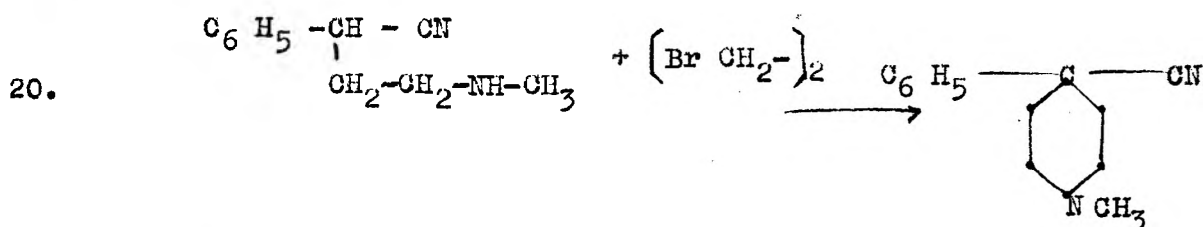
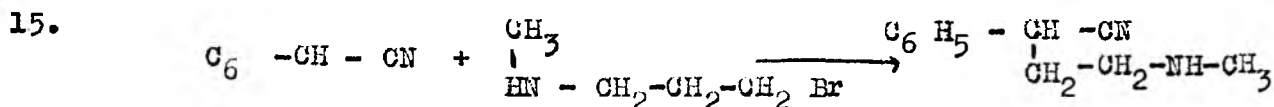
206505



ción analgésica es algo inferior, está desprovista de algunos de los efectos secundarios de la misma. Estos cuerpos están desprovistos de actividad óptica.

5. La síntesis de estos cuerpos, correspondientes al ejemplo (I), se realizan según el esquema que indicamos a continuación, haciendo reaccionar el fenilacetnitrilo en forma de su derivado monosodado, con el  $\text{CH}_3 \text{NHCH}_2 \text{CH}_2 \text{Br}$ ., dando el producto intermedio  $\text{C}_6 \text{H}_5 \text{CH}(\text{CN}) \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NHCH}_3$ .

10. Este cuerpo se hace reaccionar con  $\text{BrCH}_2 \text{CH}_2 \text{Br}$  en presencia de un agente condensante, tal como sodio en forma de dispersión, fenilsodio, amiduro sódico, etc., obteniéndose entonces el nitrilo, el cual, por esterificación del grupo  $-\text{CN}$  previamente transformado en carboxílico, se obtiene el Demerol.



30. Según el siguiente ejemplo, en un balón de tres bocas, provisto de agitación refrigerante de reflujo y embudo de llave, se introducen un equivalente de fenilacetnitrilo, un equi

206505



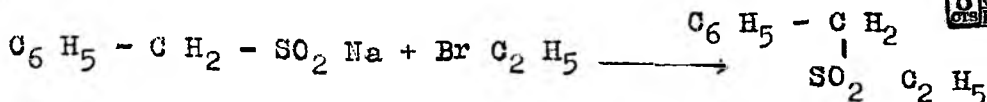
- valente de fenil sodio y unos 500 cc. de benceno seco y sin tiofeno. Se calienta la mezcla por espacio de una hora a 50-60°, luego a unos 30°, se añade, poco a poco, y mediante el embudo de decantación, la metil bromoetilamina disuelta en do
5. ble volumen de benceno. Cuando la adición se ha hecho, se man tiene a esta temperatura por espacio de una hora, luego se ca lienta a reflujo por espacio de dos horas. Se deja enfriar y se añaden dos equivalentes de fenil sodio y a una temperatura de unos 40°, luego, a la misma temperatura, se añade un equi
10. valente de dibromoetano y se calienta de nuevo a reflujo por espacio de tres horas; se deja enfriar hasta el día siguiente.

Se lava la solución bencénica, luego con agua, a fin de eliminar todas las sales solubles, y el benceno se extrae luego con ácido clorhídrico 2N. La solución ácida de las bases se decolora con carbón, se filtra y las bases se pasan al éster, seca este con carbonato potásico y destila al vacío el nitrilo.

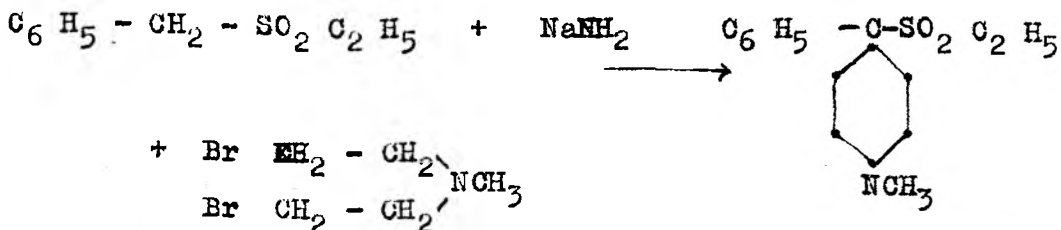
15. La transformación del nitrilo en éster se hace hirviendo el nitrilo con un 10% de su peso con ácido sulfúrico en presencia de unas 10 veces de alcohol de 98%.

20. La síntesis de los cuerpos del ejemplo (II), se realiza según el esquema que se indica a continuación, haciendo reaccionar la sal sódica del ácido bencilsulfinico con bromuro de etilo en medio alcohólico y en autoclave a presión. La sulfona obtenida se hace reaccionar en presencia de amiduro sódico, con B - B'- dibromoetilmetilamina, la reacción se lleva a cabo en benceno seco. De esta manera se obtiene el derivado correspondiente al demerol, pero que tiene en su molécula un grupo sulfona en lugar de un grupo éster.
- 25.

206505



5.



10.

Según el siguiente ejemplo, en un autoclave resistent  
te a presiones de unas 50 atm. se colocan 180 g de sal sódica del ácido bencilsulfínico, con 120 g de bromuro de etilo y 500 cc. de alcohol. Se calienta la mezcla a la temperatura de 150° interior, por espacio de 8 horas. Se deja enfriar el contenido del autoclave, se destila luego el alcohol y el residuo se trata con agua caliente, a fin de disolver las sales formadas y se filtra el residuo, el producto seco se cristaliza con alcohol, p.f. = 84.

15.

20.

Se hace reaccionar 185 de sulfona con 80 g. de amiduro sódico, el cual se añade, poco a poco, a la solución de la sulfona en unos 500 cc. de benceno anhídrido, la mezcla se calienta a 50°, por espacio de 1 hora, y luego, a 30°, se añade de 280 g. de β,β'-dibromoetil-metilamina se mantiene luego la mezcla a esta temperatura por espacio de 30' y luego, se calienta a 50° por espacio de una hora y, finalmente, a reflujo durante 30'

25.

30.

Se deja enfriar la mezcla, se añaden unos 100 cc. de agua enfriando, se lava de nuevo el benceno con más agua y se extrae luego con ácido clorhídrico 2 N, la solución ácida acuosa se filtra decolorándola con carbón y se pasa la base al éter, se destila el éter una vez seco y queda la sulfona

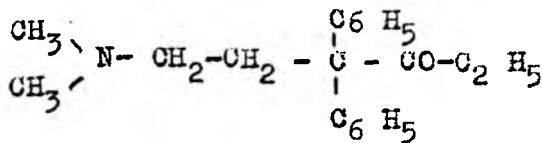
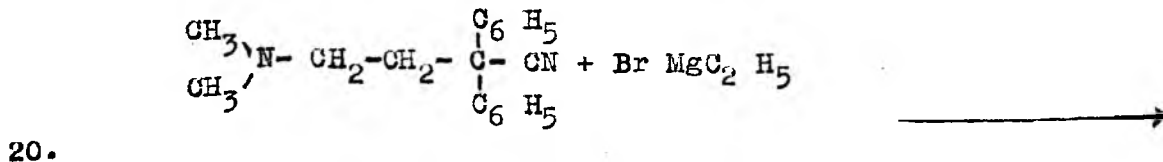
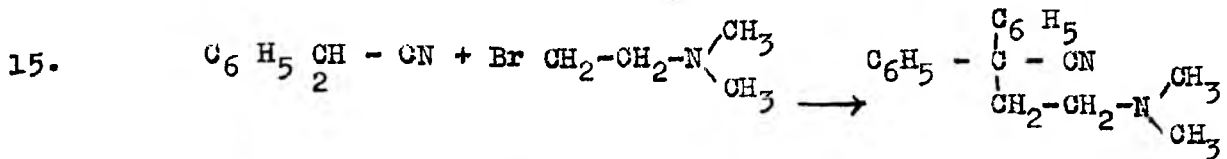
206505



que se transforma en clorhidrato con alcohol clorhídrico.

La síntesis de los cuerpos del ejemplo (III), se realiza según el esquema que se indica a continuación, el cual consiste en hacer reaccionar el difenilacetinitrilo con el

5. *B* -brometil-dimetilamina en presencia de un agente condensante, tal como el amiduro sódico o el fenilsodio. Se aísla el producto de la reacción el nitrilo, el cual se hace reaccionar con un exceso de bromuro de etilmagnesio, y se transforma en la acetona correspondiente. Esta acetona se transforma en su bitartrato, el cual se cristaliza. Se pasa luego a la base y de ella se prepara el clorhidrato, añadiendo ácido clorhídrico en éter a la solución etérea de la base:



6 - 6 - Dimetil - 4,4 - Difeníl -3- Hexanona.

25. Operando según el siguiente ejemplo, a una suspensión de 23 g. de sodio en xileno se añaden 78 g. de bromobenceno, poco a poco, de manera que la reacción se mantenga siempre a unos 30°. A esta suspensión de fenilsodio en xileno se añaden, poco a poco, 95 g. de difenilacetinitrilo, de tal manera que, la temperatura, se mantenga a 25°. Luego se agita por espacio

30.

206505

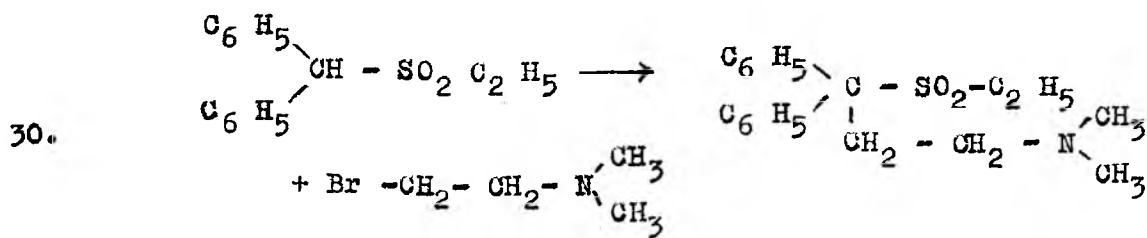


52

- de una hora a 50° y, finalmente, se añaden, enfriando de nuevo a 25°, 80 g de bromoetildimetilamina recientemente preparada, se calienta todo por espacio de 4 horas a 50° y, finalmente, se calienta a reflujo por espacio de dos horas y se deja luego hasta el día siguiente. Se aísla el nitrilo, extrayendo el xileno, mediante ácido clorhídrico 2N y se destila la base al vacío a 190°/ 2 mm. La base así obtenida se hace reaccionar con una solución de bromuro de etilmagnesio, en éter preparada a partir de 200 g de bromuro de etilo. El producto de la reac
5. ción, se hiereve a reflujo por espacio de cuatro horas y se añade, luego, 300 cc. de ácido clorhídrico, concentrado poco a poco, de manera que la reacción no sea demasiado violenta al mismo tiempo que destila la mayor parte de los solventes, se decanta luego la capa de clorhidrato de la capa acuosa, se la
10. va aquella con benceno y se aísla la base, la cual se destila al vacío p-e. = 160/0.5 mm. Se transforma la base en bitartra to, se cristaliza luego esta sal del alcohol y de la sal puri ficada se asila la base la que se transforma, haciéndola reac cionar con éter clorhídrico añadido a la solución etérea de la
15. base seca.
- 20.

El clorhidrato se presenta en forma de cristales gran des transparentes de p.f. 170°.

- Los cuerpos derivados según ejemplo (IV), se obtienen haciendo reaccionar en las mismas condiciones que se han indi cado en el ejemplo anterior, la difenilmetiletilsulfona, con
25. bromoetildimetilamina, en el mismo agente condensante, o sea, fenilsodio.



206505



Ejemplo

La sulfona se prepara, haciendo reaccionar la sal sódica del ácido etansulfínico con difenilclorometano en las condiciones siguientes: Se mezclan 120 g. de sal sódica del ácido sulfínico con 190 g. de difenilclorometano en solución alcohólica e hirviendo a reflujo por espacio de diez horas. La solución separada se hace reaccionar con 150 g de bromoetildimetilamina en presencia de fenilsodio preparado, haciendo reaccionar 150 g de bromobenceno con 50 g de sodio finamente pulverizado en suspensión en benceno.

10. Se aísla la sulfona, haciendo una extracción del producto de la reacción con ácido clorhídrico y se destila la base a alto vacío. La sulfona se transforma en clorhidrato, haciendo reaccionar la solución etérea de la base en éter con clorhidrato alcohólico.

15. Los derivados según ejemplo (V), se preparan haciendo reaccionar, como se ha indicado en otro lugar, el difenilacetoneitrilo con diversos derivados de la  $\beta$ -bromoetil dialquilaminas o  $\beta$ -bromoetil aminas sustituidas como bromoetil piperidina etc.

20. Ejemplo

Se hacen reaccionar 95 g de difenilacetoneitrilo con la cantidad equivalente de fenilsodio, preparado en las condiciones indicadas en el ejemplo III, y luego se le añaden 100 de N-bromoetilpiperidina, se hace reaccionar luego en las mismas condiciones de temperatura allí indicadas, al final se hierve a reflujo por espacio de dos horas. Una vez frío se lava con agua a fondo, se extrae luego con ácido clorhídrico 2N la base ya formada, de la solución clorhídrica se pasa al éter por adición de sosa al 40%, hasta que sea fuertemente alcalino el líquido. Se destila luego la base a alto vacío, pasando a 210

30.

206505



a 0.5 mm. La base se hace reaccionar luego con un exceso de bromuro de etilmagnesio, preparado con 200 de bromuro de etilo. Se descompone luego con ácido clorhídrico y se hierve a reflujo por espacio de 20 horas. La base se pasa al éter, del cual se destila a alto vacío. Se prepara el clorhidrato, añadiendo ácido clorhídrico en solución alcohólica a la solución etérea de la base completamente seca.

5.

Los productos correspondientes al ejemplo (VI) se preparan de una manera análoga a como se ha descrito en el apartado IV, haciendo reaccionar la difenilmetil etilsulfona con el derivado halogenado correspondiente, la operación se realiza en las mismas condiciones experimentales que hemos descrito allí.

10.

Ejemplo.

La sulfona preparada a partir de 190 g. de difenilclorometano, se hace reaccionar con fenil sodio preparado a partir de 150 de bromobenceno y 50 g. de sodio en polvo. La reacción se lleva a cabo siempre a los 50°, por espacio de dos horas. Luego se le añaden, a 30°, 100 g. de bromoetilpiperidina y se mantiene a esta temperatura por espacio de una hora, finalmente se calienta a reflujo durante dos horas y se deja hasta el día siguiente.

15.

Se extrae la base con ácido clorhídrico, y se añade luego a la solución ácida un exceso de sosa al 40%, hasta que sea completamente alcalino, se pasa la base al éter y destila la base a 200/0.1 mm.

20.

La base se transforma en clorhidrato, por adición de ácido clorhídrico concentrado a la solución etérea de la base, el clorhidrato obtenido se cristaliza en alcohol.

25.

Se presenta en forma de escamas blancas finas, que tie

30.

206505



nen un p.f. 205.

Se obtienen los cuerpos relativos al ejemplo VII, según los mismos métodos descritos anteriormente, condensando la -bromoetilmorfolina con el difenilacetnitrilo, usando fenilsodio, como agente condensante.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

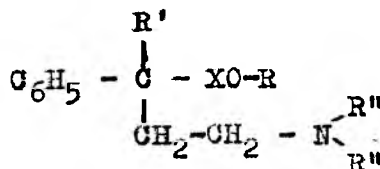
10.

N O T A

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

15. 1a.- Un procedimiento de preparación de nuevos compuestos químicos dotados de propiedades analgésicas, caracterizado por el hecho de que los compuestos indicados responden a la fórmula general

15.



20.

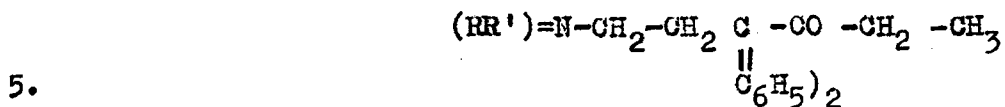
en la que R puede ser un radical etilo u oxietilo, R' y R'' pueden ser metilo, dimetilo, dimetileneteróxido y X puede ser un C o un S, realizándose la obtención por una síntesis de pasos múltiples en la que las fases principales consisten en la preparación de una serie de derivados del dialkil o piperidil dife-

25.

206505



nil butironitrilo y la condensación de éste con un exceso de bromuro de etilmagnesio, obteniéndose derivados 6-dialkil-4,4-difenil-hexanona, cuya fórmula general es la



2ª.- Un procedimiento según la anterior reivindicación, en el cual, derivados de dialkilamino difenil butironitrilo, se preparan haciendo reaccionar el difenilacetoneitrilo con el bromoetilamino dialkilamino correspondiente en presencia de fenilsodio, así como difenilcretonitrilo con bromoetil piperidinas y bromoetilmorfolina y tratando el derivado correspondiente con un exceso de bromuro de etilmagnesio.

10.

3ª.- Un procedimiento, en el cual, derivados de fenil N alkilpiperidil nitrilos, se preparan haciendo reaccionar fenilacetoneitrilo con dibromodietil alkilaminas, en presencia de fenilsodio, transformando luego estos nitrilos en los ácidos correspondientes, y de éstos en sus ésteres principalmente el etílico y éste en su clorhidrato.

15.

4ª.- Un procedimiento, según la anterior reivindicación, en el que, el fenil alkilpiperidil nitrilo se convierte en el ácido y éste en el éster correspondiente, y el nitrilo se prepara de una manera especial, haciendo reaccionar el fenilacetoneitrilo con dibromodialkil alkilamina en presencia de fenilsodio.

20.

5ª.- Un procedimiento para preparar una serie de compuestos químicos, dotados de propiedades analgésicas, cuyas características de constitución son análogos a los descritos en los apartados anteriores, pero que, la única diferencia esencial, es que son sulfonas en lugar de cetonas, comprendiendo, por tanto, las fenil-Nalkilpiperidil etilsulfonas y

25.

30.

206505



las 6.6 dialkilamino 4-4-difenil hexano-3-sulfona.

6ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos compuestos químicos dotados de propiedades analgésicas.

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

Madrid, a 27 de noviembre de 1952.

p.a.

JAVIER ISERN MIRALLES  
P. P.