

209079

P.- 10.910.-
Nº. 66388 Case D.N. 4119.



209079

30 ABR. 1953

**MALA REPRODUCCION
POR DEPECTO DEL ORIGINAL** MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

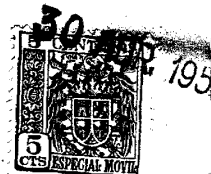
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de STERLING DRUG INC., entidad norteamericana, establecida en 1450 Broadway, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LEVO-2,2-DIFENIL-4-DIMETILAMINO-1-PENTANAL Y SUS SALES ACUOSOLUBLES".

5 Este invento se refiere a una nueva sustancia, levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal, sustancialmente libre de la forma destrogira y así como a las sales no tóxicas de ella solubles en agua. Este invento se refiere también a un proceso para la preparación de dicha nueva sustancia.



209079

El levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal es útil como agente farmacodinámico y posee en particular una fuerte actividad analgésica. Esta actividad analgésica del levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal es aproximadamente doble que la del 2,2-difenil-4-dimetil-amino-1-pentanal racémico y la toxicidad del primero no resulta mayor que la del segundo; en consecuencia, dosis eficaces del levo-isómero pueden ser administradas más sin peligro que las dosis eficaces de la forma racémica.

10 El levo-2,2-difenilo-4-dimetil-amino-1-pentanal se prepara por reducción del dextro-2,2-difenilo-4-dimetilamino-pentanitrilo con hidruro de litio aluminio. La reacción se efectúa convenientemente, haciendo que una cantidad intermedia entre un cuarto y mitad aproximadamente de una mole de hidruro de litio aluminio reaccione con el nitrilo básico, mientras este es disuelto en un disolvente orgánico inerte, bajo condiciones esencialmente anhidras. El disolvente orgánico inerte es tal que no toma parte en la reacción química y que tampoco reaccionará, de
15 ningún modo, con el nitrilo inicial, el producto final o el agente reductor. El disolvente debe ser relativamente volátil, hirviendo preferiblemente por debajo de unos 150°C para facilitar su eliminación. Los disolventes orgánicos que reúnen estas condiciones incluyen los éteres alifáticos
20 bajos-particularmente el eter dietílico- y los disolventes hidrocarburoados, por ejemplo: benceno, tolueno, xileno, eter de petróleo y análogos.



30 ABR 5
209079

El hidruro de litio aluminio reacciona fácilmente con el dextro-2,2-difenilo-4-dimetilaminopentano nitrilo a la temperatura de la habitación o por debajo, a pesar de que puede calentarse si se desea. Téoricamente una molécula de hidruro de litio aluminio reducirá cuatro moléculas de nitrilo a la fase de aldehído. En la práctica, se prefiere emplear un ligero exceso del hidruro de litio aluminio-desde el tercio a la mitad aproximadamente de una mole con relación al nitrilo básico- para asegurar la integridad de la reacción.

Después que la reacción del hidruro de litio aluminio con el nitrilo haya sido completa, se adiciona agua para destruir el exceso del agente reductor y para hidrolizar el complejo intermediario. El levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal se encontrará disuelto en el disolvente orgánico inerte y puede ser aislado, mediante métodos usuales, bien como base libre o como sal ácida de adición. Un método preferente de aislamiento y purificación se presenta en los ejemplos siguientes.

El levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal es usado preferentemente en forma de sales ácidas de adición, solubles en agua o de derivados amónicos cuaternarios. Los ácidos que pueden ser empleados para preparar las sales ácidas de adición son aquellos que, cuando se combinan con el aldehído básico, producen sales cuyos aniones son relativamente inofensivos para el organismo animal en las dosis terapéuticas de las sales, de modo que

209079



las propiedades fisiológicas beneficiosas, inherentes al aldehído básico, no se hallan viciadas por efectos secundarios cualesquiera que se puedan atribuir a los aniones. Sales ácidas de adición apropiadas son las derivadas de

5 ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y ácido sulfúrico, así como ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cítrico y ácido tártrico. Las sales amónicas cuaternarias se preparan mezclando el aldehído básico libre con un ester alquílico

10 bajo o arilalquílico de un ácido inorgánico fuerte o de un ácido orgánico sulfónico, preferentemente en un disolvente orgánico inerte tal como benceno o eter, con o sin calentamiento moderado. La sal, bien cristaliza inmediatamente, bien puede obtenerse por concentración del disolvente.

15 Como ejemplos de esteres alquílicos o arilalquílicos de ácidos inorgánicos o de ácidos orgánicos sulfónicos que pueden ser empleados, incluimos el cloruro metílico, el bromuro metílico, el yoduro metílico, el bromuro etílico, el cloruro propílico, el cloruro bencílico, el

20 bromuro bencílico, el sulfato metílico, el bencenosulfonato metílico y el p-toluenosulfonato metílico.

Puede ser preparado alternativamente, levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal mediante resolución de

2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal. Esta resolución

25 se realiza mediante neutralización del aldehído básico racémico con un ácido ópticamente activo tal como el ácido dextro-tártrico el ácido levo-málico, el ácido levo-mandé-

209079



lico, o el ácido dextro-canfosulfónico, separando las sa-
les diestereoisómeras así formadas, y tratando la sal dies-
tereoisómera que contiene el levo-aldehído básico, con ál-
cali para liberar el levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-
5 pentanal libre.

Los siguientes ejemplos constituyen una ilus-
tración ulterior del invento.

E J E M P L O Iº

10 Levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal y su hidroclo-
ruro.

El hidruro de litio aluminio (3.55 gr., 0.093 moles) se adicionó, por porciones, a una solución agitada de 94 g. (0.34 moles) de dextro-2,2-difenilo-4-dimetilaminopentanitrilo ($[\alpha]_D^{25} = +49^\circ$ (1.5% en etanol absoluto) preparado como se halla descrito en Larsen y al J. Am. Chem. Soc. 70, 4194-7 (1948) en 1.5 litros de eter absoluto a 10° C. Después que la adición del hidruro fué completa (cerca de media hora) la mezcla fué dejada en reposo a la temperatura de la habitación durante cerca de quin-
20 ce horas. Tratóse después la mezcla con 35 ml. de agua y 40 gr. de cloruro sódico sólido, agitóse durante pocos minutos y la materia sólida fué separada por filtración y lavada con éter. Los filtrados etereos reunidos y sus aguas de lavado fueron lavados con agua y extractados con
25 ácido clorhídrico diluido. Los extractos del ácido clorhídrico se alcalinizaron con solución al 35% de hidróxido só-



209079

dico; el aceite básico liberado fué extractado con eter y la solución eterea fué lavada con agua y secada sobre sulfato cálcico anhidro. El agente desecador fué separado por filtración y se hizo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso dentro de la solución eterea. La goma sólida resultante fué cristalizada desde acetona para dar 24 gr. del producto que, cuando se hizo recrystalizar desde una mezcla de acetona y metanol, produjo el hidrocioruro de levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal, en una forma hidratada, fundiendo a 111-112° C. Después de secado a 100° C en un horno al vacío, durante tres días, el producto fundía a 198-201° C, $[\alpha]_D^{25} = -28^\circ$ (solución 1% en agua).

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{24}NOCl$: N, 4.40; Cl, 11.15.

Encontrado: N, 4.29; Cl, 10.92.

Si en lugar de cloruro de hidrógeno, se adiciona a la base libre bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, yoduro metílico, cloruro bencílico o benceno-sulfonato metílico, se obtienen respectivamente: hidrobromuro de levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal; sulfato o bisulfato de levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal; meta-yoduro de levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal; benzocloruro de levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal o metosulfato de levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal.

E J E M P L O 2°.

Adiciónese, por porciones, hidruro de litio

30 ABR.
209079



aluminio (46 gr., 1.2 moles) durante un periodo de cuarenta y cinco minutos, a una solución agitada de 600 gr. (2.2 moles) de dextro-2,2-difenilo-4-dimetilaminopentanonitrilo en 9 litros de eter seco (secado sobre hidruro de calcio) mientras se mantiene la temperatura a 10-15° C se dejó la mezcla calentarse a la temperatura de la habitación por un periodo de cuatro horas, y se adicionaron cuidadosamente 250 cc. de agua, seguidos de 400 gr. de cloruro sódico. Después de dejar que la mezcla en reacción reposase durante la noche, el material sólido (en su mayoría, alúmina y cloruro sódico) fué separado por filtración. Se añadieron después al filtrado etereo cerca de 800 cc. de agua y 240 cc. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla fué agitada durante quince minutos. La capa acuosa ácida fué separada; la capa etérea fué extractada con ácido clorhídrico diluído, y las soluciones acuosas ácidas reunidas fueron lavadas con eter y transformadas en básicas con hidróxido amónico concentrado. El producto básico que se separó fué extractado con benceno, lavado con agua y desecado sobre sulfato cálcico anhidro. La solución bencénica fué después concentrada; el residuo fué disuelto en 1600 cc. de alcohol isopropílico; se adicionaron 200 cc. de ácido clorhídrico concentrado y la solución fué enfriada, durante la noche, en un refrigerante, después de cebarla con un cristal de hidrocioruro de levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal.

El producto fué recogido por filtración, lava-

30 AB
20967



do con acetona y desecado, dando 600 gr. del producto cristalino, punto de fusión: 109-112° C. Las soluciones madres fueron concentradas, el residuo fué disuelto en 250 cc. de acetona y la solución cebada y enfriada en un baño de hielo para que diese un producto adicional de 82 gr. punto fusión: 103-105° C. El rendimiento total del hidroclo-
5 ruro levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal en forma hidratada, así obtenido, fué el 94% del teórico.

El hidrocloruro aldehído, obtenido como anteriormente se describe, fué ulteriormente purificado como sigue: 1156 gr. de hidrocloruro aldehído fué disuelto en 5 litros de alcohol isopropílico hirviente y la solución fué filtrada y enfriada a 5° C. El producto recristalizado fué recogido por filtración y desecado durante
10 cerca de quince horas en un horno al vacío, dando 1145 gr., punto fusión: 110-113° C. Cuando el último material fué calentado durante veinticuatro horas a 80° C y presión atmosférica, se obtuvieron 1015 gr. de hidrocloruro de levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal en forma anhidra,
15 punto fusión: 201-203° C.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 6 de Mayo de 1952, bajo el Número 286.439, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.
25



209079

---- N O T A ----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

- 5 1º. Un procedimiento para preparar el nuevo compuesto levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal, sustancialmente libre de la forma dextrogira, procedimiento que comprende el tratamiento de una solución de dextro-
10 2,2-difenilo-4-dimetilamino-pentanonitrilo en un disolvente orgánico inerte con una cantidad intermedia entre cerca de un cuarto y mitad de una mole de hidruro de litio aluminio, por mole de nitrilo, bajo condiciones esencialmente anhidras e hidrolizando la mezcla en reacción; y, si así se desea, convirtiendo el levo-2,2-difenilo-4-dimetil-
15 amino-1-pentanal en una sal soluble en agua y no tóxica, mediante la adición de un ácido fuerte o de un ester de un ácido fuerte inorgánico u orgánico.



209079

2º. El procedimiento para preparar el nuevo compuesto levo-2,2-difenilo-4-dimetilamino-1-pentanal así como sales solubles en agua y no tóxicas del mismo, esencialmente conforme se ha expuesto en los Ejemplos 1 y 2.

5 3º. Un procedimiento para preparar levo-2,2-difenil-4-dimetilamino-1-pentanal y sus sales acuosolubles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

28 JUL 1953
P. A.

Alberto de Elzaburu

M/L/L.