

223720

M- 13.661.-

223720

BO 2947 JCL

70 DIC. 1955



70 5

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de N.V. NEDERLANDSCHE COMBINATIE VOOR CHEMIS-
CHE INDUSTRIE, entidad holandesa, establecida en De
Wittenkade 48-50, Amsterdam (W), Holanda, por:

" UN METODO DE PREPARACION DE NUEVAS ALFA. ALFA-DIFENIL-
GAMMA DIALCOHILAMINO BUTIRAMIDAS " .-

-0-

Este invento se refiere a ciertas alfa,
alfa-difenil-gamma-dialquilamino-butiramidas y a sus sa-
les de amonio cuaternario, cuyos compuestos hemos encon-
trado que son parasimpaticolíticamente activos, muy poten-
tes y altamente específicos. Los compuestos que constitu-

5

223 720



yen el objeto del presente invento son de utilidad especial como inhibidores de la secreción gástrica del hombre.

5 El objeto principal de este invento es proporcionar compuestos parasimpaticolíticamente activos que poseen la utilidad antedicha y que tienen pocos efectos secundarios, o ninguno.

10 Con antelación se han propuesto compuestos para los fines anteriormente mencionados, pero que están sujetos a desventajas a causa de los muchos efectos secundarios que ocasionan cuando se administran al hombre. Así los compuestos conocidos propuestos hasta ahora han manifestado efectos secundarios, tales como
15 somnolencia e hipotensión ortostática a dosis terapéuticamente activas que los hicieron inadecuados para administración humana. Además, estos compuestos conocidos nunca manifestaron acción inhibitoria sobre la secreción gástrica en el hombre inducida por histamina.

20 Otro objeto del presente invento es proporcionar compuestos parasimpaticolíticamente activos que tengan la utilidad antedicha y que sean más activos y de más baja toxicidad que los compuestos anteriormente conocidos. Los nuevos compuestos que después describiremos muestran una gran actividad y una toxicidad muy baja cuando se administran por vía bucal para prevenir la secreción gástrica.
25

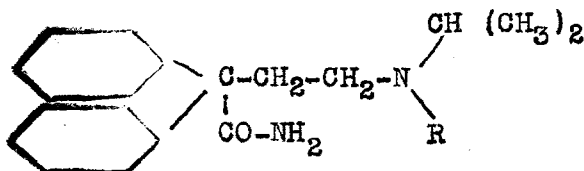


La actividad parasimpaticolítica de las alfa, alfa-difenil-gamma-dialquilamino-butiramidas era conocida (véase Arch. exp. Pharmacol. u. Pathol. 214. 93 (1951). J. Am. Med. Ass. 151. 798 (1953) y "Gastroenterology" 23. 199 (1953)).

Kirrsner y otros (véase "Gastroenterology" 23. 199 (1953) y H. Am. Med. Ass. 151 (1953) encontraron que los compuestos de alfa, alfa-difenil-gamma-N-piperidino-butiramida y su meto-yoduro poseen fuerte acción inhibitoria sobre la secreción gástrica. Sin embargo, debido a efectos secundarios estos compuestos se juzgaron inadecuados para uso terapéutico.

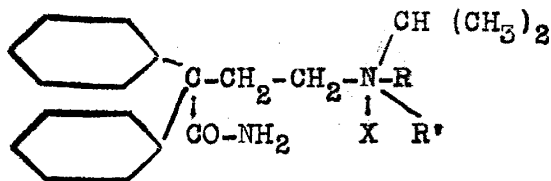
Según el presente invento, se ha encontrado que los objetos y ventajas anteriormente mencionados se obtienen con ciertos compuestos nuevos, a saber, compuestos seleccionados del grupo constituido por las alfa, alfa-difenil-gamma-alkuilsopropilamino-butiramidas y sus sales de amonio cuaternario.

Las alfa, alfa-difenil-gamma-alkuilsopropilamino-butiramidas pueden representarse por la siguiente fórmula:



en la que R representa un grupo alquilo; sus sales de amonio cuaternario se representan por la fórmula:

3720¹⁰



5 en la que R y R' representan grupos alquílicos y X representa un radical ácido.

Un ejemplo preferido de lo precedente es el meto-yoduro de alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropilamino butiramida, cuya acción parasimpaticolítica es por lo menos dos veces la de la alfa, alfa-difenil-gamma-N-10 piperidino-butiramida que es la alfa, alfa-difenil-gamma-dialcohol butiramida más activa descrita hasta ahora.

Administrado por vía bucal, la toxicidad del nuevo compuesto en cuestión es bajísima, siendo la LD₅₀ (ratones) dos o tres veces más grande que para las 15 alfa, alfa-difenil-gamma-dialquilamino-butiramidas conocidas mientras la acción inhibitoria que exhibe sobre la secreción gástrica en el hombre producida por histamina, es una propiedad que no ha sido descrita para ningún compuesto conocido.

20 Otros ejemplos de radicales alquílicos preferidos que pueden representarse por R en las fórmulas precedentes son metilo y etilo. R' se representa preferiblemente por metilo, etilo e isopropilo.

Los compuestos del presente invento pueden prepararse de cualquier manera adecuada. Sin embargo, 25 el método preferido de preparar los compuestos es por hidrólisis de los nitrilos correspondientes, que se obtie-

223 72 30



nen preferiblemente por uno de los siguientes procedimientos.

5 1).- Por condensación de una alquil-isopropil-amina con alfa, alfa-difenil-gamma-halogeno-butyronitrilo, o

2).- Por condensación de alfa, alfa-difenil-aceto-nitrilo con un amino-etil-haluro de isopropilo terciario.

10 Con referencia a los métodos anteriormente citados, los grupos alquílicos de la alquil-isopropil-amina o del amino-etil-haluro de isopropilo terciario corresponden a aquellos que por virtud de las reacciones implicadas, se hace que ocupen las posiciones en R y R' de las fórmulas precedentes.

15 Con relación a la condensación de una alquil-isopropil-amina con alfa, alfa-difenil-gamma-halógeno-butyronitrilo, está condensación de bajos rendimientos si se lleva a cabo por ebullición de los dos componentes en condiciones de reflujo con o sin disolvente.
20 Sin embargo, se ha encontrado que los rendimientos pueden ser considerablemente mejorados llevando a cabo esta reacción en un sistema cerrado a presión.

25 Las alfa, alfa-difenil-gamma-alquilisopropilamino-butiramidas se pueden transformar en sus sales de amonio cuaternario por ebullición en condiciones de reflujo con un alquil-haluro u otro éster alquílico. Sin embargo, si una alfa, alfa-difenil-gamma-dialquilamino-

223720



butiramida se transforma en su sal de amonio cuatema-
rio por ebullición con un éster de isopropilo. los ren-
dimientos son bajos. Sin embargo, se ha encontrado que
5 estos rendimientos pueden incrementarse considerablemen-
te llevando a cabo esta cuatemización en una vasija ce-
rrada a presión.

La hidrólisis de los nitrilos se lleva a
cabo preferiblemente en presencia de un ácido mineral,
dando normalmente los mejores resultados el ácido sul-
10 fúrico.

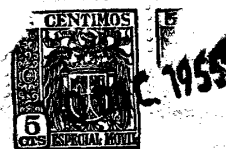
El invento se seguirá explicando con re-
ferencia a los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1.-

A una suspensión de 7 gramos de sodamida
15 en 100 cc de benceno se añadió lentamente con agitación
una solución de 35 gramos de difenil-acetonitrilo en 80
cc de benceno, siendo la temperatura de la mezcla de
30-35° C. Después de añadir todo el difenil-acetonitrilo
se calentó la mezcla a ebullición y se hirvió a reflujo
20 durante 45 minutos. Después de la refrigeración, se añadió
gota a gota una solución de 28 gramos de cloruro de di-
isopropil-amino-etilo en 40 cc de xileno, siendo de nue-
vo la temperatura de la mezcla de 30-35° C. Cuando se
hubo completado esta adición se hirvió la mezcla a reflu-
25 jo durante un período de tres horas.

Después de la refrigeración, lavado con
agua, extracción con ácido clorhídrico, alcalinización

223720



5 con hidróxido sódico, extracción con éter, desecación y evaporación del éter, se destiló en vacío el aceite remanente. Se obtuvieron 50 gramos de un aceite con gamma de punto de ebullición entre 160-200°C. a una presión de 0,5-2,0 mm. de mercurio.

10 20 gramos de este alfa, alfa-difenil-gamma-disopropil-amino-butironitrilo se disolvieron en 40 cc de ácido sulfúrico al 90% y se hirvieron durante tres horas a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se hizo alcalina con hidróxido sódico 10N. Al principio se separó un aceite, que se solidificó a 0° C. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol acuoso. El producto purificado resultante fué alfa, alfa-difenil-gamma-di-isopropilamino-15 butiramida con un punto de fusión de 84° C.

EJEMPLO 2.-

19,2 gramos de di-isopropilamina y 28,6 gramos de alfa, alfa-difenil-gamma-bromobutironitrilo, disueltos en 60 cc de xileno, se hirvieron a reflujo durante una semana. Se precipitó bromuro de di-isopropil-amonio 20 y se lavó con éter después de filtración. Las soluciones en éter y xileno se unieron y se evaporaron en un baño de agua. El remanente se extrajo con ácido clorhídrico 3 N, el extracto se hizo alcalino con hidróxido sódico 10 N y 25 luego se extrajo con éter. Después de la desecación y evaporación del éter se destiló el residuo al vacío. Se obtuvo el aceite con un rendimiento de 5 a 10%. Los mismos rendi-

223720



mientos se obtuvieron cuando se hirvió el nitrilo durante una semana con un gran exceso de di-isopropil-amina sin adición de un disolvente.

5 El alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropilamino butironitrilo obtenido se convirtió en la amida correspondiente según el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1. El producto resultante fué el mismo que se obtuvo en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3.-

10 19,2 gramos de di-isopropil-amina y 28,5 gramos de alfa, alfa-difenil-gamma-bromobutironitrilo, disueltos en 60 cc de xileno, fueron calentados durante un período de ocho horas a una temperatura de 120° C. en un tubo cerrado herméticamente. El bromuro de diisopropil-amonio así formado se precipitó y se separó por filtración y
15 lavó con éter. Las soluciones en éter y xileno se unieron y se evaporaron sobre un baño de agua. El remanente fué extraído con ácido clorhídrico 3 N. el extracto se hizo alcalino con hidróxido sódico 10 N y luego se extrajo con éter.,
20 Después de desecación y evaporación del éter se destiló al vacío el residuo. El aceite fué obtenido así con un rendimiento del 86%. Este alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropil-amino-butironitrilo se convirtió en la amida correspondiente según el procedimiento anteriormente descrito en el Ejem-
25 plo 1, y se obtuvo el mismo producto final.



223720

EJEMPLO 4.-

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que, en lugar de cloruro de diisopropilamino-etilo, se usaron 25 gramos de cloruro de metil-isopropil-amino-etilo. El nitrilo fué obtenido con un rendimiento del 93%. El producto resultante fué alfa, alfa-difenil-gamma-metil-isopropil-amino-butiramida con un punto de fusión de 152°C.

EJEMPLO 5.-

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que, en lugar de di-isopropil-amino, se usaron 15,8 gramos de metil-isopropil-amina.

El nitrilo se obtuvo con un rendimiento del 10%. El producto resultante fué el mismo obtenido en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 6.-

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que, en lugar de di-isopropil-amina se usaron 15,8 gramos de metil-isopropil-amina. Se obtuvo el nitrilo con un rendimiento del 89%. El producto resultante fué el mismo obtenido en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 7.-

25 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que, en lugar de cloruro de di-isopropil-amino-etilo, se usaron 25,6 gramos de cloruro de etil-isopropil-amino-etilo. El nitrilo se obtuvo con un rendimiento del

223720



89%. El producto resultante fué alfa, alfa-difenil-gamma-etil-isopropil-amino-butiramida con un punto de fusión de 115° C.

EJEMPLO 8.-

5

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que, en lugar de di-isopropilamina, se usaron 18,5 gramos de etil-isopropil-amina. El nitrilo se obtuvo con un rendimiento del 5%. El producto resultante fué el mismo obtenido en el Ejemplo 7.

10

EJEMPLO 9.-

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que, en lugar de di-isopropil-amina, se usaron 18,5 gramos de etil-isopropil-amina. Se obtuvo el nitrilo con un rendimiento del 87%. El producto resultante fué el mismo obtenido en el Ejemplo 7.

15

EJEMPLO 10.-

20

8 gramos de alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropilamino-butiramida y 15 cc de yoduro de metilo, disueltos en 50 cc de isopropanol, se hirvieron a reflujo durante un período de 5 a 10 horas.

25

Después se evaporaron al vacío el disolvente y el exceso de yoduro de metilo y el residuo se lavó varias veces con acetato de etilo hirviente. El producto resultante fué yoduro de alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropilmetilamonio-butiramida.

223720



EJEMPLO 11.-

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 10, excepto que, en lugar de yoduro de metilo, se usó sulfato de dimetilo. El producto resultante fué sulfato de alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropil-metil-amonio-butiramida.

EJEMPLO 12.-

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 10, excepto que, en lugar de alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropilamino-butiramida y yoduro de metilo, se usaron alfa, alfa-difenil-gamma-metil-isopropil-amino-butiramida y bromuro de metilo. El producto resultante fué bromuro de alfa, alfa-difenil-gamma-dimetilisopropilamonio-butiramida.

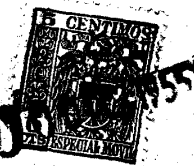
EJEMPLO 13.-

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 10, excepto que, en lugar de alfa, alfa-difenil-gamma-diisopropilamino-butiramida y yoduro de metilo, se usaron alfa, alfa-difenil-gamma-etil-isopropil-amino-butiramida y bromuro de metilo. El producto resultante fué bromuro de alfa, alfa-difenil-gamma-metil-etil-isopropil-amonio-butiramida.

EJEMPLO 14.-

5 gramos de alfa, alfa-difenil-gamma-dimetil-amino-butiramida 15 cc. de bromuro de isopropilo y 40 cc de isopropanol se calentaron durante 6 horas a 110° C en una vasija cerrada. Después se evaporaron al vacío el disolvente y el exceso de bromuro de isopropilo y el residuo se

223 72 00



4º.- Un método, según la reivindicación
1. que se caracteriza porque la hidrólisis del nitrilo
se lleva a cabo por calentamiento con ácido sulfúrico
concentrado.

5

5º.- Un método de preparación de nuevas
alfa, alfa-difenil-gamma-dialcoholaminobutiramidas.

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

10

Esta Memoria consta de trece hojas es-
critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 10 DIC. 1955

P. A.
Director de Elzaburo
Por Fellen

If.