

229474



229474

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA PATENTE DE INVENCIÓN POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA A FAVOR
DE DON HENRY MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN FOREST.
(BRUSELAS) 171 Av. Jupiter.

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DEL ACIDO MENILISOVA-
LERIANICO AMINADO".

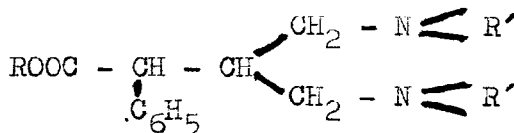


229474

El presente invento tiene por objeto derivados amina- dos de ésteres del ácido 2-fenil-~~isovaleriánico~~ y su proce- dimiento de preparación

Estos compuestos responden a la fórmula general

5.-



en la que

R representa un radical alcoilo aralcoilo aminoal- coilo sustituido en el nitrógeno, o aminoalcoi- locoaloilo sustituido en el nitrógeno.

10.-

-N<R' representa un resto de amina secundaria alifáti- ca o heterocíclica.

Los compuestos del presente invento tienen un poder analgésico notable; también tienen la ventaja apreciable de no provocar toxicomanía.

15.-

Los compuestos se obtienen mediante la acción de los derivados 2-halogenados del propano-1,3-bisustituido sobre el derivado monosódico de un fenilacetato de alcoilo o de fenilacetónitrilo.

20.-

En este último caso, esta condensación va seguida de la transformación del nitrilo obtenida en ácido y de la esterificación subsiguiente.

Los ésteres superiores se preparan por esterifica- ción directa o transesterificación a partir del éster etí- lico.

25.-

EJEMPLO 1. ~~Ester~~etilico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di- metilamino)-isovaleriánico.

Se disuelven 55 gramos de fenilacetato de etilo en 50 cm³ de tolueno. Se añade esta solución a una suspensión de 11,7 gramos de amiduro sódico en 100 cm³ de tolueno. Se calienta al baño de maria hasta que termine de despren- derse el amoniaco. Después de enfriarse se añaden gota a gota 58 gramos de 1,3-bis-(dimetil-amino)-2- cloropropano

30.-



(punto de ebullición, 70°C/15mm. Hg.) disuelto en 50 cm³ de tolueno. Luego se calienta a reflujo durante una hora.

5.- Se deja enfriar. Se lava con agua para separar el cloruro sódico. Se extrae por medio de ácido clorhídrico 2N. Después de decantarse, se lava la solución ácida con benceno. Se alcaliniza la solución ácida mediante una solución concentrada de carbonato potásico y se extrae con benceno.

10.- Se concentra la solución de benceno y se rectifica el residuo en vacío completo. Finalmente se recogen 29 gramos de éster etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dimetilamino)-isovaleriánico (punto de ebullición, 113-115°C/0,02 mm. Hg.).

15.- EJEMPLO 2. Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.

20.- Se prepara una suspensión de tolueno de amídulo sódico, a partir de 138 gramos de sodio metálico. Se añaden 705 gramos de fenilacetónitrilo disuelto en 500 cm³ de tolueno. Después de la formación del derivado monosódico del fenilacetónitrilo y de terminar de desprenderse el amoníaco, se introducen 1348 gramos de 1,3-bis(dietilamino)-2-cloropropano en solución de tolueno. Se calienta a reflujo durante 3 horas.

25.- Después de enfriarse, se lava con agua, luego se extrae la solución de tolueno por medio de ácido clorhídrico 2N. Se alcaliniza la solución ácida mediante sosa cáustica y se extrae con benceno el nitrilo aminado. La solución de benceno se concentra y se rectifica en vacío. Se obtienen 1583 gramos de 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleronitrilo, que hierve a 142°C/6,5 mm. Hg.

30.- Se disuelven 1140 gramos de dicho nitrilo en una solución de 1570 cms³ de ácido sulfúrico concentrado y 450

229474



cm³ de agua. Se calienta todo ello a 125-302C. durante 3 horas. Se añaden luego etanol absoluto al mismo tiempo que se destila una mezcla de etanol y agua. La esterificación está acabada cuando el destilado es de etanol absoluto.

5.- Después de enfriarse, se añada en 10 litros de una solución al 40% de NaOH, teniendo cuidado de agitar la masa que se mantiene por debajo de 102C. A continuación se añade benceno y se decanta. Finalmente se destila, y se rectifica la solución de benceno en vacío. Se obtienen así

10.- 810 gramos del éster etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico, que hierve entre 138 l 1402 C/0,02 mm. Hg.

3 EJEMPLO 3. Ester metílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.

15.- Se opera como en el ejemplo 2, pero la esterificación se hace por medio de metanol absoluto. El producto obtenido tiene un punto de ebullición de 1402C/0,5 mm. Hg.

EJEMPLO 4. Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-piperidino)-isovaleriánico.

20.- Se prepara el 1,3-bis-(N-piperidino)-2-cloropropano (punto de ebullición, 110-1122C/0,2 mm. Hg.) mediante reacción del 1,3-bis-(N-piperidino)-2-propanol con el cloruro de tionilo en un medio de cloroformo. El producto obtenido se pone luego en reacción con el fenilacetónitrilo, como se describe en el ejemplo 2, para formar el 2-fenil-4,4'-bis-(N-piperidino)-isovaleronitrilo (punto de bullición, 1702C/0,05 mm. Hg)).

25.- 25 gramos de dicho nitrilo son hidrolizados mediante calentamiento a reflujo durante 24 horas en presencia de 200 cms³ de ácido bromhídrico al 47% HB₂.

30.- Se deseca y se trata el residuo mediante 30 cms³ de ácido sulfúrico al 90% H₂SO₄ y se esterifica con etanol



absoluto de la misma manera que en el ejemplo 2.

5.- Después de la ancalinización, extracción mediante benceno y destilación, se separan finalmente 18 gramos del éster etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-piperidino)-isovaleriánico (punto de ebullición, 175°C/0,5 mm. Hg.)

EJEMPLO 5. Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-morfolino)-isovaleriánico.

10.- En un autoclave, se calienta a 150°C. una mezcla de una molécula de 1,3-diclorhidrina de glicerina y de cinco moléculas de morfolina. Se obtiene el 1,3-bis-(N-morfolino)-2-propanol (punto de ebullición, 145-150°C/0,2 mm. Hg.). Este producto está clorurado mediante cloruro de tionilo en un medio de cloroformo. El 1,3-bis-(N-morfolino)-2-cloropropano se descompone en la destilación. Se ha utilizado en estado natural para la reacción con el derivado monosódico del fenilacetnitrilo y la preparación del 2-fenil-4,4'-bis-(N-morfolino)-isovaleronitrilo (punto de ebullición, 198°C/0,3 mm. Hg.).

15.- Se calienta a 185°C en un autoclave durante 8 horas, 20.- 40 gramos de dicho nitrilo, 40 gramos de potasa caústica y 120 cms³ de metanol.

25.- Después de enfriarse, se añaden 100 cms³ de agua y se concentra hasta que el volumen se reduzca a 100 cms³ aproximadamente. El éster potásico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-morfolino)-isovaleriánico, se separa. Se decanta dicha sal y se añaden gota a gota 50 cms³ de ácido sulfúrico al 90% H₂SO₄. Se esterifica luego con etanol absoluto, como se ha descrito en el ejemplo 2. Finalmente se obtienen 30.- 30 gramos del éster etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-morfolino)-isovaleriánico (punto de ebullición 203°C /0,1 mm. Hg.).

22947426



EJEMPLO 6.- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-n-propilamino)-isovaleriánico.

5.- Según el ejemplo 5, se pone en reacción el fenilacetoneitrilo y el 1,3-bis-(di-n-propilamino)-2-cloropropano (punto de ebullición, 125°C/2mm. Hg.).

El nitrilo obtenido (punto de ebullición, 170°C/1 mm. Hg.) es saponificado y esterificado para formar el éster etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-n-propilamino)-isovaleriánico (punto de ebullición, 160°C/0,3 mm. Hg.).

10.- EJEMPLO 7. Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(diisopropilamino)-isovaleriánico.

15.- El procedimiento de preparación es el mismo que el del ejemplo 5. Como productos nuevos, hay que señalar: 1,3-bis-(diisopropilamino)-2-cloropropano (punto de ebullición, 105°C/0,05 mm. Hg.).

2-fenil-4,4'-bis-(diisopropilamino)-isovaleronitrilo (punto de ebullición, 148°C/0,3 mm. Hg.).

Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(diisopropilamino)-isovaleriánico (punto de ebullición, 152°C/0,3 mm. Hg.).

20.- EJEMPLO 8. Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-n-butilamino)-isovaleriánico.

25.- El procedimiento de preparación es el mismo que el del ejemplo 5, Como productos nuevos, hay que señalar: 1,3-bis-(di-n-butilamino)-2-cloropropano (punto de ebullición, 140°C/0,1 mm. Hg.).

2-fenil-4,4'-bis-(di-n-butilamino)-isovaleronitrilo (punto de ebullición, 170°C-172°C/0,1 mm. Hg.).

Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-n-butilamino)-isovaleriánico (punto de ebullición 173-175°C/0,05 mm. Hg.).

30.- EJEMPLO 9. Ester n-butílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-etilamino)-isovaleriánico.

En una corriente de nitrógeno, se calienta a



reflujo durante 8 horas una mezcla de 25 gramos del éster etílico del ácido 2-fenil-bis-(dietilamino)-isovaleriánico (preparado según el ejemplo 2), de 0,15 gramos de sodio y de 50 cms³ de n-butanol anhidro. Se destila el etanol liberado. Se termina añadiendo, además, gota a gota 50 cms³ de n-butanol anhidro, que se destila para eliminar las últimas huellas de etanol.

5.- Se extrae el residuo con éter. Se lava varias veces con agua y se seca. Se evapora el éter y se destila en vacío completo. Se obtienen 15 gramos del éster n-butílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico (punto de ebullición, 145°C/0,005 mm. Hg.).

EJEMPLO 10. Ester bencilico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.

15.- Se aplica el procedimiento del ejemplo 9, pero utilizando alcohol bencilico en lugar de n-butanol, se obtiene el ester bencilico correspondiente (punto de ebullición, 170°C/0,005 mm. Hg.).

EJEMPLO 11. Ester 2-(dietilamino)-etilico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.

20.- Se calientan 47 gramos de 2-(dietilamino)-etanol hasta la destilación de algunas gotas para tener seguridad de que la deshidratación es perfecta. Se añaden 2 gramos de sodio y después, 35 gramos del éster etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico. Se calienta progresivamente y se destila lentamente el etanol formado, y luego, el 2-dietilamino-etanol. Se trata el residuo con benceno y una solución saturada de cloruro sódico. Se decanta la solución de benceno. Por destilación en vacío completo, se obtiene el éster 2-dietilaminoetilico (punto de ebullición, 161-163°C/0,02 mm. Hg.) con un rendimiento del 70%.

229474



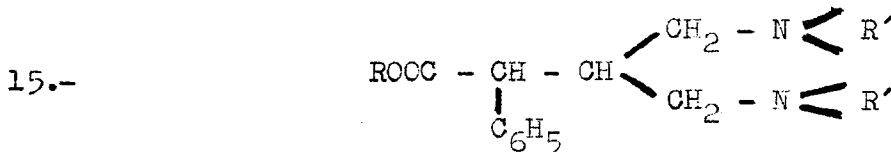
EJEMPLO 12. Ester 2-(2-dietilamino)-etoxi-7-etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.

5.- Se opera como en el ejemplo 11, pero utilizando el 2-(2-dietilamino)-etoxi-7-etanol en vez del 2-(dietilamino)-etanol. Se obtiene el éster buscado, que hierve a 190°C/0,01 mm. Hg.

N O T A

En resumen, la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

10.- 1a.- Procedimiento de preparación de ésteres del ácido fenilisovaleriánico aminado, caracterizado porque los derivados aminados del ácido 2-fenil-isovaleriánico correspondiente a la fórmula general



en la que

20.- R representa un radical alcoilo, aralcoilo, aminoalcoilo sustituido en el nitrógeno, o aminoalcoiloalcoilo sustituido en el nitrógeno.

-N < R' representa un resto de amina secundaria alifática o heterocíclica.

25.- 2a.- Procedimiento, según la reivindicación anterior caracterizado porque los compuestos correspondientes a la fórmula indicada son las siguientes

30.- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dimetilamino)-isovaleriánico.

30.- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)isovaleriánico.

Ester metílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.



- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-piperidino)-isovaleriánico.
- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(N-morfolino)-isovaleriánico.
- 5.- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-n-propilamino)-isovaleriánico.
- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(diisopropilamino)-isovaleriánico.
- Ester etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(di-n-butilamino)-isovaleriánico.
- 10.- Ester n-butílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isobalериánico.
- Ester bencilico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.
- 15.- Ester 2-(dietilamino)etílico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.
- Ester [2-(2-dietilamino)-etoxi] -etilico del ácido 2-fenil-4,4'-bis-(dietilamino)-isovaleriánico.
- 20.- 3a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque en la preparación de derivados aminados del ácido 2-fenil-isovaleriánico, se provoca la reacción del derivado monosódico del fenilacetónitrilo con un compuesto de 1,3-diamino-2-cloro-propano, en que se hidroliza el 2-fenil-4,4'-diamino-isovalerianitrilo y en que se esterifica el ácido obtenido.
- 25.- 4a.- Procedimiento, según la reivindicación 3a., caracterizado porque la hidrólisis del nitrilo se hace en un medio ácido.
- 30.- 5a.- Procedimiento, según la reivindicación 3a., caracterizado porque la hidrólisis se hace en un medio alcalino.
- 6a.- Procedimiento, según las reivindicaciones

2294746



anteriores caracterizado porque en la preparación de derivados aminados del ácido 2-fenil-isovaleriánico se provoca la reacción del derivado monosódico de un fenilacetato de alcoilo con un compuesto de 1,3-diamino-2-cloro-propano.

5.-

7a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque en la preparación de derivados aminados del ácido 2-fenil-isovaleriánico se obtiene un éster según las reivindicaciones 3a a 6a, que es calentado en presencia de un alcohol más pesado, de un alcohol aminado o de un alcohol alcoiloxilado a fin de destilar el alcohol más volátil que se encuentra en el éster primitivo.

10.-

8a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DEL ACIDO FENILISOVALERIANICO AMINADO.

15.-

Según se describe en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 26 JUN. 1956