

AÑO 1957

236070

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

LABORATORIA PHARMACEUTICA DR. C. SWISSER, de nacionalidad
N.V. y NEBERLINSCH, domiciliado en

calle de Statiestraat 28, Courmout, Bélgica y De
Wittenkade 48-50, Amsterdam, Holanda.

por:

UN PROCEDI...
PARTICULARMENTE ACTIVO DE...-DIFERENCIACION

Nº 1757

Agente Sr. ELZABURU

236010

P.- 15.917.-

Af 4

236010



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 LABORATORIA PHARMACEUTICA DR. C. JANSSEN N.V.
y N.V. NEDERLANDSCHE COMBINATIE VOOR CHEMISCHE INDUSTRIE,
entidad belga y holandesa respectivamente, establecidas en
Statiestraat 78, Turnhout, Bélgica y De Wittenkade 48-50,
Amsterda-m, Holanda, respectivamente, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVA-
DOS PARASIMPATICOLITICAMENTE ACTIVOS DE α, α -
DIFENIL PROPANO*.

Esta invención se refiere a un procedimiento
para preparar nuevos derivados parasimpaticolíticamente ac-
tivos de α, α -difeníl propano y sus sales terciarias y
cuaternarias.

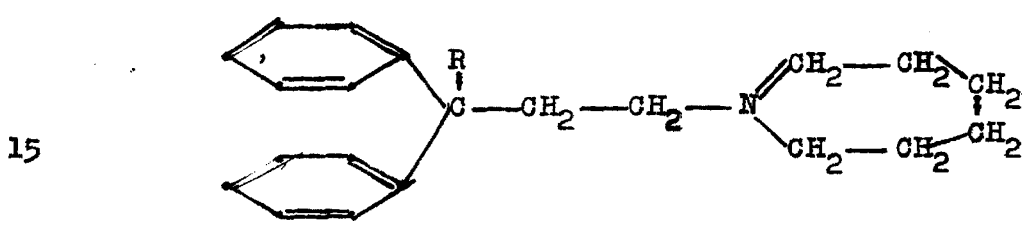


236010

Es sabido que en el grupo de las α, α -difenil- γ -dialquilamino-butiramidas existen parasimpaticolíticos muy activos. A veces las amino-butiramidas libres son más activas; otras veces lo son las sales amónicas cuaternarias de ellas. En el grupo de las aminobutiramidas libres el compuesto más activo ha demostrado serlo hasta ahora la α, α -difenil- γ -N-piperidino butiramida.

En otros grupos, como por ejemplo en los α, α -difenil- γ -amino butironitrilos y los α, α -difenil- γ -amino propanoles, se reconoce también esta preferencia del grupo piperidino.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula genera-l



en donde R representa un grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OH}$, $-\text{H}$ ó $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{alquilo} \end{matrix}$ sus sales de adición ácidas con ácidos que contengan un anión no tóxico, o sus sales de amonio cuaternario derivadas de ellos, se pueden preparar de una manera conocida en sí misma para compuestos análogos. Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son generalmente más activos que los correspondientes derivados de piperidina.

20



236010

Existe también una relación sintética mutua entre los compuestos arriba mencionados.

El compuesto más importante de la fórmula general antes mencionada es la butiramida, una sal de ella con un ácido que contiene un anión no tóxico o una sal de amonio cuaternario derivada de tal sal de edición ácida, compuesto que sobresale en su fuerte actividad parasimpaticolítica, especialmente por administración local, y que además sobrepasa a todos los compuestos conocidos en cuanto a esta actividad. Todos los demás compuestos de la fórmula anterior presentan una cierta actividad parasimpaticolítica, aunque las cetonas presentan, además, una notable actividad analgésica. En la tabla siguiente se resúmen algunas de las propiedades farmacológicas de estos compuestos.

R	Sustituyente en el lugar γ (1)	Sal o base	Actividad parasimpaticolítica (2)			Actividad analgésica Morfina = 1, dolantina = 1/3
			Mídrisis			
			Ilson	"i. p."	Local	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Hex	base	1,5	1,0	2,7	0
		CH ₃ I	1,5	1,5	0	0
	Pip	base	1,0	1,0	1,0	0
		CH ₃ I	1,3	3,1	0	0
$\text{-C} \equiv \text{N}$	Hex	base	0,4	-	-	0
		CH ₃ I	0,9	-	0	0
	Pip	base	0,1	-	-	0
		CH ₃ I	0,7	-	0	0



236010

R	Sustituyente en el lugar γ (1)	Sal o base	Actividad parasimpaticolítica (2)			Actividad analgésica Morfina = 1 dolantina = 1/3	
			Ileon	"i. p."	Local		
5	-OH	Hex	base	0,2	-	0,06	0
			CH ₃ I	0,8	-	0	0
	-OH	Pip	base	0,1	-	0,03	0
			CH ₃ I	0,7	-	0	0
10	-H	Hex	HCl	0,05	-	-	0
			CH ₃ I	0,3	-	0	0
	-H	Pip	HCl	0,05	-	-	0
			CH ₃ I	0,3	-	0	0
0	-C	Hex	ox.	0,02	-	-	1
		Pip	HBr	0,01	-	-	1

- 15 (1) "Hex" representa hexametilenoimino; "Pip" representa piperidino.
- (2) La actividad de la atropina = 1. .

Los nuevos compuestos se pueden preparar de una manera conocida para compuestos análogos. Así, el cianuro se puede preparar por reacción de un haluro de hexametilenoiminoetil con difenil acetónitrilo en presencia de un agente de condensación tal como NaNH₂, o por reacción de α, α -difenil- γ -halogenobutironitrilo con hexametilenoimina. Además, este cianuro se puede obtener del 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 por intermedio de su haluro por interacción con un cianuro alcalino, mientras que el propanol sustituido se puede obtener de fenil hexametilenoiminoetil cetona por interacción con un mol, y de etil hexametilenoiminobutirato por interacción con dos moles, de un haluro de fenil magnesio.



12 J

236010

El cianuro se puede transformar en la amida por hidrólisis, bien con ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico) o bien con otros reactivos tal como, por ejemplo, lejía alcalina.

5 Partiendo del propanol sustituido, el 1,1-difenil-3-hexametileno-iminopropano se puede preparar por reducción, ya por halogenación y reducción, o ya por deshidratación seguida de reducción. El 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propano se puede obtener también del nitrilo correspondiente por escisión del grupo nitrilo con ayuda de un exceso de amida sódica o un gran exceso de un haluro de alquil-magnesio, mientras que las cetonas se pueden obtener del nitrilo correspondiente por cuidadosa interacción con un haluro de alquil magnesio.

15 Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicina y la amida se puede usar especialmente como mi- driático local, en tanto que los otros compuestos de esta serie son importantes además como intermediarios en la producción de la amida.

20 La invención se explicará más detalladamente mediante los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

25 A una suspensión de 7 gramos de amida sódica en 100 cc. de benceno se añadió lentamente una solución de 33 gr. de difenilacetónitrilo en 80 cc. de benceno al tiempo que se agitaba a una temperatura de 30-35° C. A la ter-



236010

minación de la adición la mezcla se hirvió bajo reflujo durante 45 minutos. Después de enfriar, se añadieron 28 gr. de cloruro de hexametilenoiminoetilo en 40 cc. de xileno gota a gota (siendo la temperatura nuevamente de 30-35° C.) y después de esto se hirvió bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió después, se lavó con agua, se extrajo con ácido clorhídrico y el extracto se alcalinizó con hidróxido sódico y luego se extrajo con éter, que se evaporó después de secar. El residuo se recrystalizó de éter de petróleo. El rendimiento ascendía a 37 gramos de α, α -difeníl- γ -hexametilenoimino butironitrilo, de punto de fusión 52-55° C. El metil-yoduro de este compuesto funde a 185-186° C. con descomposición.

Ejemplo 2

Se hirvieron bajo reflujo durante 8 horas 19,0 gramos de hexametilenoimina y 28,6 gramos de α, α -difeníl- γ -bromo butironitrilo, disueltos en 60 cc. de xileno. La sal de ácido bromhídrico de la hexametilenoimina que resulta precipita y se lavó con éter después de filtrar. El éter y el xileno se reunieron y evaporaron en baño maría. El residuo se extrajo con ácido clorhídrico 3 N, el extracto se alcalinizó con hidróxido sódico 10 N y se extrajo con éter. Después de secado y evaporación de la solución etérea, el residuo se recrystalizó con éter de petróleo. El rendimiento ascendió a 30 gramos, de punto de fusión 52-55° C.



12 JUN 1961

236010

Ejemplo 3

Se disolvieron 20 gramos de α, α -difenil- γ -hexametilenoimino butironitrilo en 40 cc. de ácido sulfúrico de 90 por ciento y esta solución se hirvió bajo reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se secó en agua de hielo. Esta solución se alcalinizó después con hidróxido sódico 10 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recristalizó de isopropanol. El rendimiento ascendía a 20 gramos de α, α -difenil- γ -hexametilenoimino butiramida, de punto de fusión 141,5-143,5°C. El metil-yoduro de dicho compuesto funde a 212°-213° C. con descomposición.

Ejemplo 4

A una solución de 0,6 moles de reactivo Grignard en éter, preparado a partir de 94,2 gramos de bromobenceno y 14,6 gramos de magnesio, se añadió una solución de 39,8 gramos (0,2 moles) de éster etílico β -hexametilenoimino propiónico en 50 cc. de éter seco con agitación, al tiempo que el matraz era rodeado por un baño que se mantuvo a 0° C. La mezcla se agitó durante una hora en frío y después se calentó bajo reflujo del disolvente durante dos horas. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió y se echó en 100 gramos de hielo machacado con agitación, después de lo cual se agregaron 100 cc. de una solución acuosa al 25 por ciento de cloruro amónico. Más

12



236010

tarde, se añadió lentamente ácido acético mientras se enfriaba y se agitaba hasta que la solución tenía reacción ácida; el bromhidrato de 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 crudo precipitado se filtró y se lavó con éter, después se suspendió en cloroformo y se añadió un exceso de amoniaco al tiempo que se agitaba la suspensión. El material inorgánico, que precipita, se filtró, la capa acuosa se separó de la capa de cloroformo y ésta se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de evaporar el cloroformo, el residuo se recristalizó varias veces de éter de petróleo de punto de ebullición 60-80° C. El rendimiento ascendió a 45 gramos de 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 que tenía un punto de fusión de 81° C. Su metil-yoduro funde a 222°-225,5° C. con descomposición.

15 Ejemplo 5

A una solución de 0,4 moles de bromuro de fenil magnesio en éter, se añadieron 42,3 gramos (0,183 moles) de hexametilenoimino-etil fenil cetona, disuelta en éter seco, y luego 250 cc. de benceno seco. La temperatura de la mezcla se elevó lentamente hasta que todo el éter hubo desaparecido, después de lo cual la solución se calentó hasta ebullición bajo reflujo del benceno durante 6 horas. La mezcla reaccionante se enfrió después y se añadió una solución de cloruro amónico. La capa bencénica se lavó con agua y se secó sobre carbonato potásico, se filtró del carbonato potásico y el disolvente se evaporó



236010

después. La recristalización del residuo de éter de petróleo (punto de ebullición, 60-80° C.) dió 44 gramos de 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 con un punto de fusión de 81° C.

5 Ejemplo 6

Una suspensión vigorosamente agitada de 0,2 a 1 moles de amida sódica en 200 cc. de xileno, en la cual se disolvieron 0,1 moles de α, α -difenil- γ -hexametilenoinmino butironitrilo se hirvió durante doce horas.

10 Después, el exceso de amida sódica se descompuso con agua y la capa de xileno se separó, se lavó con agua y se extrajo con ácido clorhídrico. Este extracto ácido se alcalinizó fuertemente con lejía concentrada y la base separada se extrajo con éter. Después de secar, el éter

15 se evaporó y el 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propano destiló en vacío. El punto de ebullición a 1 mm. era de 170°-174° C, el índice de refracción $n_D^{20} = 1,5636$ y la densidad $d_4^{20} = 1,009$. Del aceite obtenido se pueden obtener varias sales de adición ácidas y de amonio cuaternario por reacción con ácidos que contengan un anión no

20 tóxico o ésteres de ellos. La sal de ácido clorhídrico, por ejemplo, funde a 189-192° C.; el metil-yoduro, a 174-177° C. con descomposición.

Ejemplo 7

25

A 31 gramos de 1,1-difenil-3-hexametilenoimino



236010

propanol-1, disuelto en cloroformo, se añadió un exceso de cloruro de tionilo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante tres horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se
5 recristalizó disolviéndolo en etanol caliente y diluyendo esta solución con acetato de etilo.

Una solución acuosa del clorhidrato de 1,1-difenil-1-cloro-3-hexametilenoimino propano así obtenido se hidrogenó con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio y carbón vegetal amortiguado a una presión
10 de 3 atm. El 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propano obtenido se purificó por destilación a presión reducida. El punto de ebullición a 1 mm. de mercurio era de 170-174°C.

Ejemplo 8

15 Una mezcla de 0,7 moles de 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1, 0,9 moles de fósforo rojo y 1,15 moles de ácido yodhídrico de 47 por ciento en 550 cc. de ácido acético glacial se calentó durante tres horas bajo reflujo. A la terminación de la reacción, la solución
20 caliente se filtró a través de un filtro de vidrio, se diluyó con 1500 cc. de agua y se enfrió. El yodhidrato (o hidroyoduro) de 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propano precipitado con ello se filtró y se lavó con agua fría, después se suspendió nuevamente en agua y la base se liberó
25 alcalinizando fuertemente, mediante hidróxido sódico. La base liberada de esta forma se extrajo con éter, la so-



236010

lución etérea se secó sobre carbonato potásico, y el éter se evaporó. El producto obtenido se trató después en las mismas condiciones que se describen en el Ejemplo 7 y demostró ser idéntico al producto obtenido allí.

5 Ejemplo 9

A una solución acuosa de clorhidrato de 1,1-difenil-1-cloro-3-hexametilenoimino propano, obtenido de acuerdo con el primer párrafo del Ejemplo 7, se añadió lejía alcalina justamente suficiente para descomponer la sal y después se agregó un ligero exceso de cianuro potásico al tiempo que se agitaba a una temperatura de 30°-40° C.

Al cabo de unas pocas horas la reacción había terminado y el α, α -difenil- γ -hexametilenonitrilo pudo separarse y se trató de la misma manera que se describe en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 10

A una solución enfriada de 0,2 moles de bromuro de etil magnesio en 75 cc. de éter seco se añadió una solución de 0,14 moles de α, α -difenil- γ -hexametilenonitrilo en 150 cc. de xileno seco y se calentó lentamente hasta ebullición bajo reflujo del xileno, durante lo cual se evaporó el éter. La solución se hirvió durante cuatro horas y la mezcla hirviente se echó en 30 cc. de una solución de ácido clorhídrico al 30%. La ma-



236010

yor parte del, xileno fué expulsado por el calor de reac-
ción y la solución acuosa ácida se calentó durante otras
dos horas en un baño de vapor. La solución se dejó en-
friar y después se añadieron 150 cc. de benceno. Después
5 de agitar la mezcla, se formaron tres capas, de las cua-
les la del medio se separó y se alcalinizó con solución de
hidróxido sódico. Con ello precipitó un aceite, que se
extrajo con éter, después de lo cual los extractos de éter
recogidos se secaron sobre carbonato potásico, el éter se
10 evaporó y el residuo se destiló a presión reducida. La
4,4-difenil-6-hexametilenoinmino hexanona-3 obtenida hier-
ve a una presión de 1-1,5 mm. de mercurio a 201-203° C.
y tiene un índice de refracción $n_D^{20} = 1,5654$. El exala-
to de esta cetona funde a 152-156° C. con descomposición.
15 El rendimiento ascendió a 42 gramos (0,12 moles).

Esta solicitud, que corresponde a la presen-
tada en Holanda, el 29 de Junio de 1956, bajo el Número
208.525, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-
gente Esta tuto Ley sobre Propiedad Industrial.

20

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

Los puntos de invención propia y nueva que se

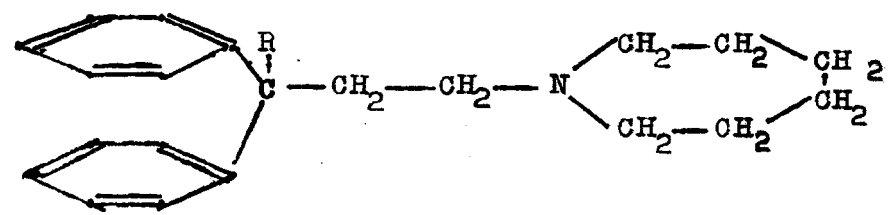
12 JUL



236010

Presentan para que sean objeto de esta Patente de Inven-
ción en España, son los siguientes:

1º. Un procedimiento para preparar nuevos de-
rivados parasimpaticolíticamente activos de α, α -dife-
nil propano, en el cual compuestos de fórmula general



en la que R representa un grupo $-C(=O)NH_2$, $-C \equiv N$, $-OH$, $-H$ ó $-C(=O)alquib$

o sus sales de adición ácidas con ácidos que contengan un
anión no tóxico o las sales de amonio cuaternario deriva-
das de ellos, se preparan de una manera conocida de por
sí para c-ompuestos análogos.

2º. Un procedimiento para preparar α, α -dife-
nil- γ -hexametilenoinmino butiramida, en el cual se hidro-
liza α, α -difenil- γ -hexametilenoinmino butironitrilo.

3º. Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 2, en el cual se hidroliza α, α -difenil- γ -
hexametilenoinmino butironitrilo por reacción con una so-
lución acuosa concentrada de ácido sulfúrico.

4º. Un procedimiento para preparar α, α -di-
fenil- γ -hexametilenoinmino butironitrilo, en el cual se
condensa difenilacetnitrilo con un haluro de hexametilenoi-
minometilo en presencia de un agente condensador.

5º. Un procedimiento de acuerdo con la reivin-



236010

dicación 4, en el cual el agente condensador es amida sódica.

5 6°. Un procedimiento para preparar α, α -difenil- γ -hexametilenoimino butironitrilo, en el cual un exceso de hexametilenoimina reacciona con un α, α -difenil- γ -halógeno butironitrilo.

10 7°. Un procedimiento para preparar 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1, en el cual por lo menos tres veces la cantidad estequiométrica de haluro de fenil magnesio reacciona con un éster alquílico del ácido β -hexametilenoimino propiónico.

15 8°. Un procedimiento para preparar 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1, en el cual por lo menos dos veces la cantidad estequiométrica de haluro de fenil magnesio reacciona con hexametilenoiminoetilfenil cetona.

20 9°. Un procedimiento para preparar α, α -difenil- γ -hexametilenoimino butironitrilo, en el cual 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 se esterifica para pasar al correspondiente ester de haluro de hidrógeno, que reacciona con un cianuro alcalino.

25 10°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 se esterifica por interacción con cloruro de tionilo para pasar al correspondiente ester del ácido clorhídrico, que reacciona con el cianuro alcalino.

11°. Un procedimiento para preparar 1,1-dife-



1957

236010

nil-3-hexametilenoimino propano, en el cual 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 se esterifica para pasar al correspondiente éster de haluro de hidrógeno, que se reduce catalíticamente.

5 12°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 se esterifica por interacción con cloruro de tionilo para pasar al correspondiente éster del ácido clorhídrico, que después se reduce catalíticamente.

10 13°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en el cual el éster de haluro de hidrógeno se reduce con gas hidrógeno y un catalizador que contiene paladio.

15 14°. Un procedimiento para preparar 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propano, en el cual 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propanol-1 se deshidrata y reduce simultáneamente por interacción de ácido yodhídrico y fósforo rojo.

20 15°. Un procedimiento para preparar 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propano, en el cual α, α -difenil- γ -hexametilenoinimino butironitrilo reacciona con un reactivo que escinda el grupo nitrilo.

25 16°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual α, α -difenil- γ -hexametilenoinimino butironitrilo reacciona con un exceso de amida sódica.

17°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual α, α -difenil- γ -hexametileno-

120



236010

imino butironitrilo reacciona con un gran exceso de un reactivo Grignard.

18º. Un procedimiento para preparar 1,1-difenil-3-hexametilenoimino propil alquil cetonas, en el cual
5 α, α -difenil- γ -hexametilenoinmino butironitrilo reacciona cuidadosamente con un haluro de alquil-magnesio.

19º. Un procedimiento para preparar sales de adición ácidas de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual un compuesto de fórmula como la antes indicada reacciona con un ácido en un medio que no disuelva la sal de adición ácida.
10

20º. Un procedimiento para preparar sales de amonio cuaternario de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual un compuesto de fórmula como la antes indicada reacciona con un éster alquílico del ácido que se desea.
15

21º. Un procedimiento para preparar nuevos derivados parasimpaticolíticamente activos de α, α -difenil propano.
20

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

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

Madrid

12 JUN 1957

P. A.

[Handwritten signature]