

AÑO 1957

Expediente núm.



237200

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

237200

**PATENTE DE INVENCION**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **VEINTE** años, en España

a favor de **DR. KARL THOMAE G.m.b.H.**,

de nacionalidad  
**alemana** domiciliado en **Biberach a.d. Riss, Alemania**  
calle de ..... núm. ....

por:

**"PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE AMINAS TERCIARIAS  
DE EFECTO ESPASMOLITICO"**

Nº 3023

Agente Sr. **ELZABURU**

237 200

P- 16.139

237200



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

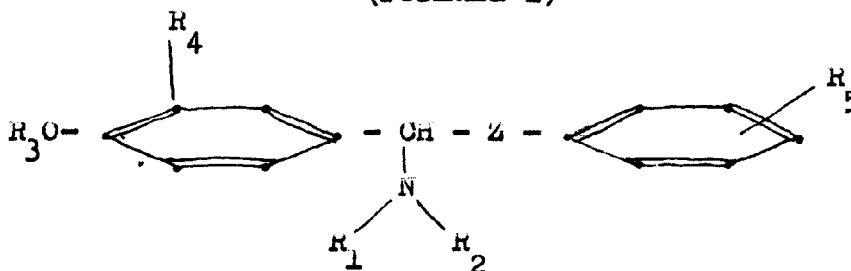
a nombre de DR. KARL THOMAE G.m.b.H., entidad alemana, establecida en Biberach a.d. Riss, Alemania, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE AMINAS TERCIARIAS DE EFECTO ESPASMOLITICO".

El presente invento se refiere a un procedimiento para la elaboracion de aminas terciarias y de sus sales cuaternarias.

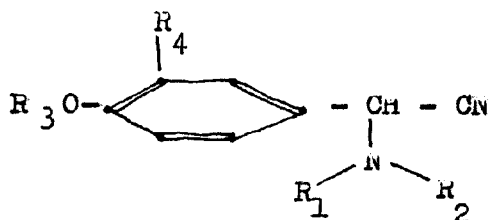
Está demostrado que se pueden obtener aminas terciarias de la fórmula general

(Fórmula I)



y sus combinaciones amónicas cuaternarias, si se transforman aminoacetonitrilos α-terciarios de la fórmula general

(Fórmula II)



237200



con halogenuros organomagnésicos de la fórmula general



y se descompone la mezcla de la reacción acidificándola y eventualmente, cuaternizando los productos de la reacción.

5 En estas fórmulas, los restos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan un grupo alquilo, oxialquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  pueden ser iguales o diferentes o, juntamente con N, pueden significar un anillo heterocíclico que contenga eventual-  
10 mente otro heteroátomo, por ejemplo el anillo de pirrolidina, de piperidina o de morfolina,  $\text{R}_3$  representa un grupo alquilo y,  $\text{R}_4$ , un resto de alquilo inferior o un grupo alcoxi, el cual ha de contener, por lo menos, dos átomos de carbono cuando  $\text{R}_3$  es un grupo metílico.

15 Z significa un resto alquileo de cadena recta o ramificada con 1-4 átomos de carbono y,  $\text{R}_5$  hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxi con 1 - 3 átomos de carbono.

La transformación se lleva a cabo en los disolventes usuales en las combinaciones de Grignard, tales como éter, éter dibutilico, benzol, tetrahydrofurano, benzol tetrahydrofurano, y  
20 similares a temperatura moderadamente elevada, de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente empleado bajo reflujo.

La conversión de las combinaciones en sus sales cuaternarias puede realizarse en la forma acostumbrada.

25 Los arilaminoacetónitrilos utilizados para la transformación fueron obtenidos, siempre y cuando no fuesen conocidos, según los métodos ya conocidos (cfr. Houben-Weyl, Métodos de la Química Orgánica, 4ª edición tomo 8º, pág. 279 y sig.). Las combinaciones elaboradas según el procedimiento sugerido  
30 por el invento son sustancias terapéuticamente valiosas las



237200

cuales actúan, de preferencia al modo de la papaverina, espasmolítica y musculotropicamente, con carácter vasodilador y reductor de la presión sanguínea, y sobrepasan a veces, la eficacia de la propia papaverina.

5 En parte, estas nuevas combinaciones se distinguen por una acción especial sobre el útero. Así, por ejemplo, el clorhidrato de 1-(3, 4-dietoxifenil)-1-dimetilamino-4-fenil-butano actúa en el útero de las ratas, in situ, en la disposición de ensayo según Engelhorn y Schmidt (Arzneimittelforschung, tomo 6, pág. 454-457  
10 [1956]), con una eficacia 1,5 veces mayor que la papaverina.

El Clorhidrato de 1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1-dimetilamina-3-metil-3-fenil-propano sobrepasa el efecto espasmolítico de la papaverina alrededor del doble en el espasmo con cloruro de bario del colon aislado de los conejos de Indias [disposición  
15 de ensayo según Magnus, Pflügers Archiv, tomo 102 pág. 123 (1904)]  
En los ensayos de la presión sanguínea realizados en los gatos, se produjo un descenso de dicha presión el doble de intensa que con la misma dosis de papaverina. El efecto vaso-dilatador en la  
extremidad recorrida del gato [disposición de ensayo según Borns-  
20 tein, Naunyn-Schmiedenergs Archiv, tomo 115, pág. 367 (1926)]  
es aproximadamente cinco veces más eficaz que el de la papaverina.

El clorhidrato de 1-(4'-etoxi-3-metoxi-fenil)-1-dimetilamino-4-fenil-butano actúa en el colon aislado de los conejos de Indias con una eficacia 1,5 veces mayor que la papaverina, en  
25 tanto que en la oreja aislada de los conejos (según Krawkow y Pissemski, cfr. Ther., pharmakol.Methoden, pág.193) provoca una dilatación de los vasos que equivale a la de la papaverina.

Los siguientes ejemplos tienen la finalidad de explicar el invento con más detalle.



737200

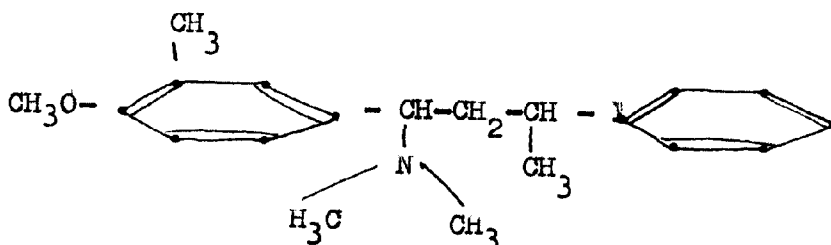
10

## EJEMPLO I

1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1-dimetilamino-3-fenil-butano

(Fórmula III)

5



A la combinación Grignard preparada con 4,6 g. de polvo de magnésio y 39,8 g. de  $\beta$ -fenil-propil-bromuro en 50 cm<sup>3</sup> de éter absoluto, se agregan a gotas, removiendo al mismo tiempo, 20,4 g. de (4-metoxi-3-metil-fenil)-dimetilamino-acetonitrilo (punto de ebullición = 165<sup>o</sup>) disueltos en 50cm<sup>3</sup> de éter absoluto, y una vez terminada la adición, se calienta durante dos horas bajo reflujo. Acto seguido, mediante la adición de agua fría y ácido clorhídrico diluido se descompone la mezcla reaccionante hasta reacción ácida. Se separa la capa de éter y se la desecha, y, merced a la adición de amoniaco, se hace alcaliniza la solución clorhídrica acuosa. El aceite separado se recoge en éter, se seca sobre sulfato de sodio y después se le libera del disolvente. El residuo se destila al vacío, obteniéndose un rendimiento del 72 % de un aceite amarillento de punto de ebullición 0,5 = 157<sup>o</sup>.

15

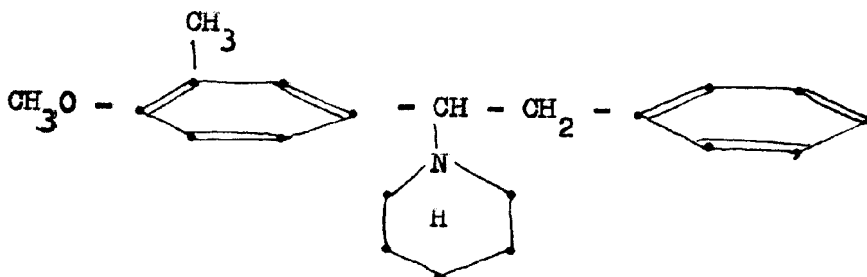
20

## EJEMPLO II

1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1-piperidino-2-fenil-etano

25

(Fórmula IV)



30



237200

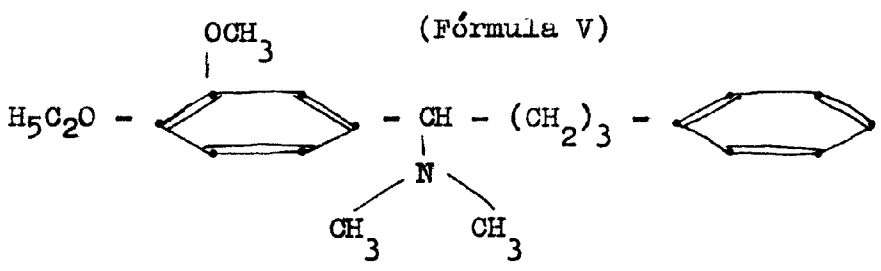
Al reactivo de Grignar preparado a base de 4, 6 g. de polvo de magnesio y 25, 2 g. de cloruro de bencilo en 50 cm<sup>3</sup> de benzol/tetrahidrofurano (1:1) se agregan a gotas, removiendo simultáneamente, 24,4 g. de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidinoacetoni-  
 5 trilo-trilo (punto de ebullición 0,05 = 145-146º) en 50 cm<sup>3</sup> de benzol/tetrahidrofurano, y se calienta todo ello durante 1 1/2 horas a 60-70º.

Después de su enfriamiento se agrega agua y ácido clorhídrico diluido hasta reacción ácida permanente. Se separa luego  
 10 la capa de disolvente orgánico y se la desecha. La capa acuosa ácida se alcaliniza por medio de amoniaco, y la amina separada se la recoge en benzol. El residuo que queda después de la evaporación del benzol suministra, en la destilación al vacio, un aceite amarillento del punto de ebullición 0,5 = 170-171º. El rendimiento es del 71º del teórico. El clorhidrato de la amina incoloro precipitado por medio de ácido clorhídrico etéreo funde, re-  
 15 cristalizado a partir de acetona, a 180-181º.

EJEMPLO III

1-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-1-dimetilamino-4-fenil-butano

20



25

Se prepara la combinación de Grignard, como de costumbre, a partir de 39,8 g. de γ-fenilpropilbromuro y 4,6 g de polvo de magnesio en éter absoluto y, según el ejemplo 1, se la suspende en 23,4 g. de (4-etoxi-3-metoxi-fenil)-dimetilaminoacetoni-  
 30 tri- (P = 111 - 112º), suspendida en 250 cm<sup>3</sup> de éter absoluto, y se transforma por calentamiento durante 4 horas bajo reflujo. Con el tra-



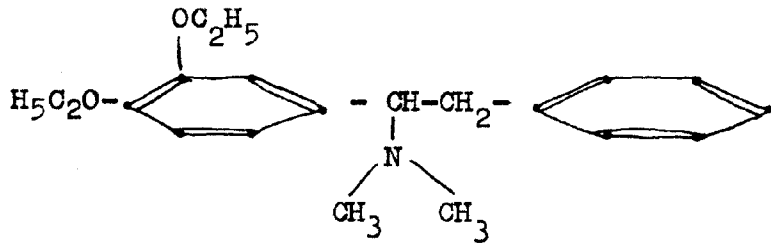
277436

tamiento se obtiene un aceite incoloro de punto de ebullición  
 0,2 = 179-180° en un rendimiento del 75 % del teórico. El clor-  
 hidrato precipitado mediante ácido clorhídrico etéreo forma cris-  
 tales incoloros, que, recristalizados a partir de acetona, funden  
 a 135°.

EJEMPLO IV

1-(3,4-dietoxifenil)-1-dimetilamino-2-fenil-etano

(Fórmula VI)

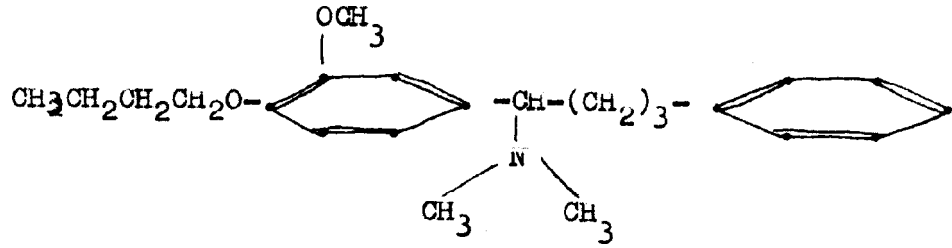


La solución de Grignard preparada a partir de 4,6 g. de  
 polvo de magnesio y 25,2 g, de cloruro de bencilo en éter abso-  
 luto se transforma, como se describe en el ejemplo 3, con una  
 suspensión de 24,8 g. de (3,4-dietoxi-fenil)-dimetilamino-ace-  
 tonitrilo (F = 98 - 100°) en 250 cm<sup>3</sup> de éter absoluto, y se aca-  
 ba de tratar a la mezcla de la reacción. Se obtiene un aceite ama-  
 rillento de punto de ebullición 0;2 = 158°. Rendimiento: 70 %.  
 El clorhidrato incoloro funde a 161-163° después de recristaliza-  
 ción a partir de acetona.

EJEMPLO V

1-(4-n-butoxi-3-metoxi-fenil)-1-dimetilamino-4-fenil-butano

(Fórmula VII)



La combinación de Grignard preparada a base de 1,8 g de

237200



virutas de magnesio y 15 g. de  $\gamma$ -fenilpropilbromuro en éter absoluto se transforma, según el ejemplo 1, con 13,1 g. de (4-n-butoxi-3-metoxi-fenil)-dimetilamino-acetonitrilo (punto de ebullición  $t_b = 140^\circ$ ) en éter, y se acaba de tratar la mezcla reaccionante.  
5 Se obtienen 9,5 g. de un aceite ligeramente amarillento de punto de ebullición  $t_b = 199^\circ$ .

#### EJEMPLO VI

#### 1-(3,4-dietoxi-fenil) - 1 - dimetilamino-4-fenil-butan-brom-etilato

En 40 cm<sup>3</sup> de acetona anhidra se calientan durante 2 horas  
10 bajo reflujo 2 g. de 1-(3,4-dietoxifenil)-1-dimetilamino-4-fenil-butano con 3 g. de bromuro etílico, Después de este tiempo se destila la mayor parte de la acetona y se agregan 75 cm<sup>3</sup> de éter absoluto. Después de permanecer varias horas al frío se precipitan cristales incoloros, los cuales, recristalizados a partir de acetona,  
15 funden a 150°. Rendimiento 1,9 g.

#### EJEMPLO VII

#### Sulfato de 1-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1-dimetilamino-4-fenilbutano

16,4 g. de la amina libre se disuelven en 50 cm<sup>3</sup> de éter y, con una buena refrigeración y remoción, se agregan 2,45 g. de ácido sulfúrico concentrado en 50 cm<sup>3</sup> de éter. Después de permanecer  
20 un cierto tiempo al frío se solidifica la sal precipitada. Se recristaliza a partir de acetona/éter y forma cristales incoloros de F. = 84 - 86° .(Con desc.)

#### EJEMPLO VIII

#### 25 Ftalato de 1-(3,4-dietoxifenil)-1-pirrolidino-2-(4-metil-fenil)-etano.

A una solución de 6,3 g. de ácido ftálico en unos 30 cm<sup>3</sup> de isopropanol y se calienta brevemente hasta unos 40°. Después del enfriamiento se agrega un poco de éter y se deja cristalizar el  
30 precipitado en el frigorífico. Después de la recristalización a

237200

105



partir de etanol/éter se forman cristales incoloros de F. = 112°.

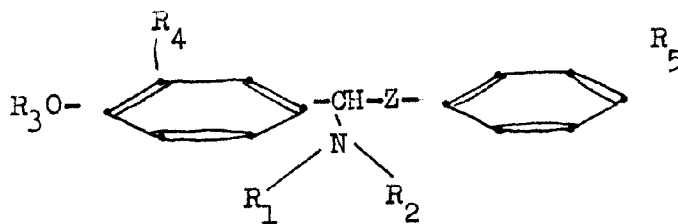
EJEMPLO IX

Citrato de 1-(4-etoxi-3-metoxifenil)-1-dimetilamino-2-feniletano

A 3 g. de la amina libre en isopropanol se agregan 2 g. de ácido cítrico disueltos en isopropanol y se calienta durante 10 minutos hasta 40-50°. La masa precipitada se vuelve cristalina al ser triturada con éter. El rendimiento es de 3,5 g.

Según el procedimiento descrito anteriormente se elaboró después toda una serie de otras aminas terciarias de la fórmula general

(Fórmula VIII)

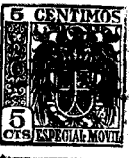


En las siguientes tablas se especifican los significados de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y Z así como los datos físicos de estas combinaciones, sus rendimientos y referencias a la clase de su elaboración.



237200

R1	R2	R3	R4	R5	Z	Base Punto de ebullición °C	Base de mm	Clorhidra- to de la base. Fp. °C	Rendimien- to en % del teóri- co.	Ex labora- ción según ejemplo.
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	143	0,2	170	74	1
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH- CH <sub>3</sub>	153- 154	0,35	-	83	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	176	0,4	135-36	41	3
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	183	0,3	154-55	57	3
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH- CH <sub>3</sub>	165	0,25	-	72	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	163	0,45	150-51	65	3
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	167	0,25	185-86	65	3
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	195	0,25	152-53	82	1
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	182	0,5	126	60	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	171	0,3	136	82	3
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	181	0,45	139	70	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	-CH <sub>2</sub> -CH- CH <sub>3</sub>	164	0,35	-	70	3



237200

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z	Base Punto de ebullición °C	Base de mm	Clorhidra- to de la base. °C	Rendimien- to en % del teóri- co.	Elaboración según ejemplo.
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	H	-CH <sub>2</sub> - 2	137	0,1	187	68	1
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	151	0,2	185-186	66	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2-2	169	0,45	148-149	68	1
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	H	-CH <sub>2</sub> - 2	142	0,04	203	61	1
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O- 3	H	-CH <sub>2</sub> - 2	153	0,3	174-176	65	3
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O- 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH- 2-CH <sub>3</sub>	154- 155	0,25	-	77	3
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH- 2-CH <sub>3</sub>	171	0,4	-	76	1
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2-2	205- 206	0,3	-	77	3
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH- 2-CH <sub>3</sub>	185	0,3	-	71	3
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O- 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	153	0,06	128-129	60	3
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O- 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH- 2-CH <sub>3</sub>	160	0,3	-	78	3
+CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	+CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 5	CH <sub>3</sub> O 3	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 2	167	0,25	-	65	3
CH <sub>3</sub> - 3	CH <sub>3</sub> - 3	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - 7	CH <sub>3</sub> O- 3	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	168	0,3	-	55	1
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 2-2	iso- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - 7	CH <sub>3</sub> O- 3	H	-CH <sub>2</sub> - 2	163	0,3	-	68	1



237200

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 23 de Octubre de 1956, bajo el número T 12784 IVb/12q, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

#### N O T A

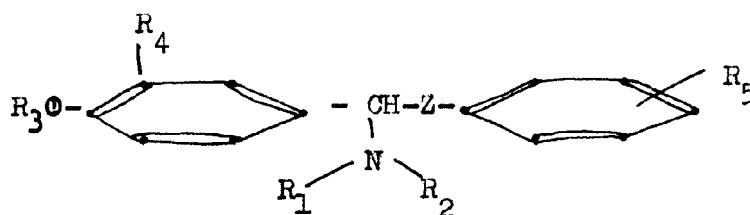
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1º.- Procedimiento para la elaboración de aminas terciarias de efecto espasmolítico de la fórmula general

(Fórmula I)

15



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan un grupo alquilo, oxialquilo, cicloalquilo, arilo o arialquilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes o también juntamente con N pueden formar un anillo que contenga eventualmente otro heteroátomo, en donde R<sub>3</sub> significa un grupo alquilo y, R<sub>4</sub> un resto de alquilo inferior o un grupo alcoxi, el cual tiene que tener por lo menos dos átomos de carbono cuando R<sub>3</sub> es un grupo metilo y en donde Z significa un resto de alquilenos, de cadena recta o ramificada, con 1-4 átomos de carbono y, R<sub>5</sub> hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxi con 1-3 átomos de carbono, y de sus sales cuaternarias, caracterizado porque aminoacetnitrilos α-terciarios de la fórmula general.

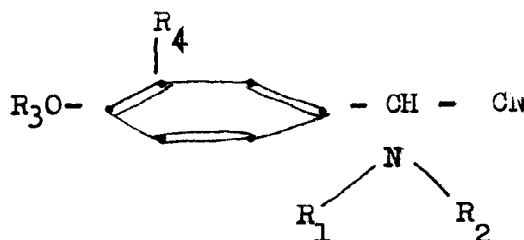
20

25

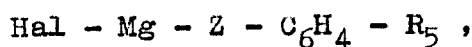


(Fórmula II)

237200



se transforman, en presencia de disolventes, con halogenuros organomagnésicos de la fórmula general



10 en donde los restos  $\text{R}_1 - \text{R}_5$  y  $\text{Z}$  tienen la significación antes señalada, porque se descompone la mezcla reaccionante por acidificación y, eventualmente, los productos obtenidos de la reacción se convierten en forma de por sí ya conocida en combinaciones de amonio cuaternarias.

15 2º.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se emplean éter, éter dibutilico, benzol, benzol/tetrahidrofurano, dioxano y similares.

20 3º.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se emplean como combinaciones de partida, aquéllas en que el grupo  $(\text{R}_1) (\text{R}_2) \text{N}-$  significa un resto de pirrolidina, piperidina o morfolina.

4º.- Procedimiento para la elaboración de aminas terciarias de efecto espasmolítico.

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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

SEP 29 1951  
P. A.  
Alberto de Lizasoain  
P. A.