

AÑO 1959.

Expediente núm. 2518



# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCION.**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE INVENCION** por 20 años, en España

*a favor de*

la r.s. Lepetit S. p. A., de nacionalidad italiana domiciliado en Milano (Italia) calle de Vía Roberto Lepetit núm. 10

*por:*

« Procedimiento para la preparación de N,N-dimetil-2-fenil-2-benzolloximetilbutilamina ».

Nº 16064 :

Agente Sr. D. Guillermo

H/V.



- 1 - 250851

## *Memoria Descriptiva*

*para*

una Patente de Invención,  
por veinte años en España

*a favor de*

Lepetit S. p. A.  
- sociedad italiana -

*residente en*

Milano (Italia)  
Via Roberto Lepetit, 10

*por:*

**• PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N,N-DIMETIL-2-FENIL-2-BENZOILOXIMETILBUTILAMINA •**

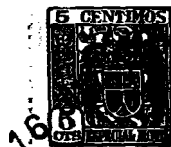
---

Prioridad solicitud patente británica Nº 22992 del día 17 de Julio de 1958.

---

**INVENTORES:** D. Alberto Vecchi, y  
D. Giulio Maffii;  
ambos de nacionalidad italiana.

---

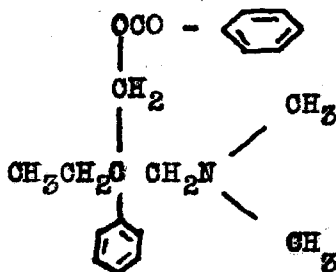


2.-

# 250851

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de un nuevo agente antitúxico. De modo más particular el compuesto a que se refiere el invento, se selecciona de la clase constituida por N,N-dimetil-2-fenil-2-benzoyloximetilbutilamina

5



10

y por sus sales de adición no tóxicas de ácido mineral.

El compuesto del invento que para fines terapéuticos se emplea preferentemente en la forma del hidrocloruro, teniendo en cuenta su mecanismo de actuación, debe clasificarse entre los agentes antitúxicos de acción central, como se ha comprobado mediante tests farmacológicos. Además carece de toda acción narcótica, lo que bajo este respecto se comprueba ser superior a todas las drogas naturales o sintéticas empleadas en el tratamiento de la tos.

15

La búsqueda de sustancias antitúxicas de actuación central y no narcóticas ha sido muy intensa en los últimos años y ha conducido al empleo de algunos agentes terapéuticos que son capaces de aumentar el umbral del centro de la tos medular a impulsos túsicos aferentes sin los efectos desagradables de los narcóticos. Ahora bien, se ha descubierto que la N,N-dimetil-2-fenil-2-benzoyloximetilbutilamina

20

25



3.-

250851

desarrolla un efecto antitúxico que resulta favorablemente comparado con el de la codeína y narcotina y está libre de los efectos secundarios bien conocidos de estas drogas generalmente empleadas.

5 El siguiente cuadro presenta las dosis medias protectoras en mg/kg del compuesto del invento contra la tos producida por la inhalación de acroleína en la forma de aerosol en cochinillos de Guinea, por estimulación del nervio laríngeo en los gatos y por inhalación de ácido sulfúrico en los perros. Los datos se comparan con los obtenidos con codeína y narcotina en condiciones similares.

PD<sub>50</sub> en mg/kg contra tos excitada por

	inhalación de acroleína en cochinillos (por vía subcutánea)	nervio laríngeo en gatos (por vía intravenosa)	inhalación de ácido sulfúrico en perros (por vía intravenosa)	
15				
20	Hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-fenil-2-benziloximetilbutilamina	3,5	0,5	1,0
	Codeína	5,0	2,0	1,0
	Narcotina	2,0	20,0	2,0

25 La toxicidad aguda del compuesto del invento es también muy favorable como se desprende del siguiente cuadro comparativo.

LD<sub>50</sub> en mg/kg en ratones

	subcutáneo	oral	
30			
	Hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-fenil-2-benziloximetilbutilamina	1500	1500
	Codeína	370	250
	Hidrobromuro de dextromethorphan	275	165
	Aminebenzoato de nonetilemglicometil p-butilo	230	700



4.-

250851

Para aplicaciones terapéuticas la N,N-dimetil-2-fenil-2-benziloximetilbutilamina y sus sales de ácido mineral pueden emplearse como tales o asociadas con un vehículo que puede ser un material sólido, un líquido parenteral estéril o un jarabe. Si se opta por la administración oral como la más comúnmente usada para este tipo de drogas, la administración terapéutica puede prepararse en forma de polvos, cápsulas, tabletas u otras formas sólidas de dosificación. Para aplicación parenteral pueden emplearse diluyentes líquidos, como agua destilada estéril, en la que las sales de ácido mineral son frecuentemente solubles. Sin embargo de que clínicamente se han observado efectos apreciables con dosis tan bajas como 1-10 mg, la dosificación unitaria es ordinariamente algo más alta y puede con seguridad llegar a 500 mg y más en casos pertinaces. Con preferencia la dosis se mantiene por bajo de 50 mg, teniendo en cuenta la gran actividad del compuesto. Para preparar la composición terapéutica presente, la dosis escogida de la droga puede introducirse directamente en cápsulas, bien sola, bien asociada con sólidos inertes y/u otros ingredientes activos. Las tabletas pueden prepararse reuniendo la droga con los materiales comúnmente empleados para la formación de tabletas, como por ejemplo lactosa, talco, fécula de trigo, ácido estearico, estearato de magnesio o similares. Las ampollas se preparan disolviendo la droga en la forma de sus sales de ácido mineral en agua destilada estéril; la composición puede también adoptar ventajosamente la forma



5.-

250851

de un jarabe, para lo cual la droga se disuelve en el jarabe común en una concentración calculada de modo que se administre la dosis adecuada, con o sin adición de agentes de suspensión y/o sápidos, y/o de otras drogas.

5 La N,N-dimetil-2-fenil-2-benzoiloximetilbutilamina puede prepararse partiendo de ácido  $\alpha$ -carbetoxi- $\alpha$ -fenilbutírico mediante el correspondiente cloruro que a su vez se convierte en la dimetilamida por reacción con dimetilamina en un disolvente orgánico anhidro inerte. Por hidrogenación con hidruro de aluminio-litio se obtiene la N,N-dimetil-10 2-fenil-2-hidroximetilbutilamina que, tratada con cloruro de benzoilo en piridina anhidra, proporciona el compuesto del invento.

15 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el invento.

#### EJEMPLO 1

Una mezcla de 32 g. de ácido  $\alpha$ -carbetoxi- $\alpha$ -fenilbutírico y 25 ml. de cloruro de tionilo se hierven con reflujo durante dos horas. Se elimina al vacío el cloruro de 20 tionilo en exceso y el residuo se destila a 104-106°C bajo 1 mm. Hg. Rendimiento, 30 g. (87%) de cloruro de  $\alpha$ -carbetoxi- $\alpha$ -fenilbutirilo. P. f. 35-40°C.

25 El anterior cloruro de acilo se mezcla con 100 ml. de una disolución al 17,5% de dimetilamina en benceno. Después de 15 minutos la disolución se trata con agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter etílico.



16

6.-

250851

Se separa la capa orgánica y se evapora a sequedad. El producto residual impuro se recristaliza en ligroina. Rendimiento, 28 g. (90%) de N,N-dimetil- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -carbetoimetilbutiramida.

5  
6  
En una mezcla de 17,4 g. de hidruro de aluminio-litio en 150 ml. de éter etílico anhidro se introduce poco a poco a gotas y sin pasar de 25-27°C una disolución de 15 g. de N,N-dimetil- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -carbetoimetilbutiramida en 90 ml. de éter etílico anhidro. La mezcla se hierve luego con reflujo durante 1,5 horas y se vierte con precaución, después de enfriar, en dos volúmenes de agua fría. Se extrae la mezcla con éter etílico y la capa orgánica se evapora a sequedad al vacío. El aceite residual (9 g. rendimiento 76%) es la N,N-dimetil-2-fenil-2-hidroxiimetilbutilamina. El cloruro funde a 116-118°C.

10  
15  
A una suspensión de 7,9 g. de la amina en 35 ml. de piridina anhidra se agregan poco a poco 8,5 g. de cloruro de benzilo en unos 15 minutos por bajo de 15°C. Después de agitar durante una hora a la temperatura del local, la mezcla se vierte en dos volúmenes de agua. Se ajusta el pH a 8,5 y se extrae la mezcla con éter etílico. Se eliminan cuidadosamente el disolvente y las trazas de piridina y luego el aceite residual se disuelve en éter etílico y se diluye con una disolución de ácido clorhídrico en éter etílico. Se reúnen los cristales precipitados y se recristaliza en acetato de etilo. Rendimiento, 12 g. (90%) de N,N-dimetil-2-fenil-2-ben-



7.-

250851

soiloximetilbutilamina, con p. f. 171-173°C.

La base libre pueda obtenerse en estado puro disolviendo el hidrocioruro en agua, alcalinizando la disolución, extrayendo con éter etílico y evaporando a sequedad el extracto.

EJEMPLO 2

3 g. de N,N-dimetil-2-fenil-2-benzoiloximetilbutilamina se introducen en un centenar de cápsulas que quedan preparadas para el empleo terapéutico.

EJEMPLO 3

Se mezclan íntimamente entre sí los siguientes ingredientes:

Hidrocioruro de N,N-dimetil-2-fenil-2-benzoiloximetilbutilamina	5,0 g.
Fécula de trigo	15,0 g.
Talco	2,5 g.
Acido esteárico	0,5 g.

De la mezcla se hace un centenar de tabletas preparadas para aplicación terapéutica.

EJEMPLO 4

Se prepara un jarabe con los siguientes ingredientes:

Hidrocioruro de N,N-dimetil-2-fenil-2-benzoiloximetilbutilamina	1,0 g.
Lactato de calcio	0,4 g.
Acido fosfórico	0,09 g.
Jarabe de limón	hasta 100 ml.

Contiene aproximadamente 0,05 g. de la droga en 5 ml.



8.-

N O T A.-

250851

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la preparación de N,N-dimetil-2-fenil-2-benziloximetilbutilamina, caracterizado por que comprende hacer hervir con reflujo ácido  $\alpha$ -carbetoxi- $\alpha$ -fenilbutírico con un exceso de cloruro de tionilo, el hacer reaccionar el cloruro obtenido de  $\alpha$ -carbetoxi- $\alpha$ -fenilbutirilo con dietilamina en un disolvente orgánico inerte, en hidrogenar la N,N-dimetil- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -carbetoximetilbutiramida resul-  
10 tante con hidruro de aluminio-litio con un disolvente orgánico inerte y en benzilizar la amina obtenida con cloruro de benzilo en presencia de una amina terciaria.

15 2.- Procedimiento para la preparación de N,N-dimetil-2-fenil-2-benziloximetilbutilamina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Julio de 1959.