

323505

PATENTE DE INVENCION

Case 5641/L-3-/A

323505

24



Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de
1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(di-
metilaminometil)-3-buteno".

==.==.==.==.==.==.==.

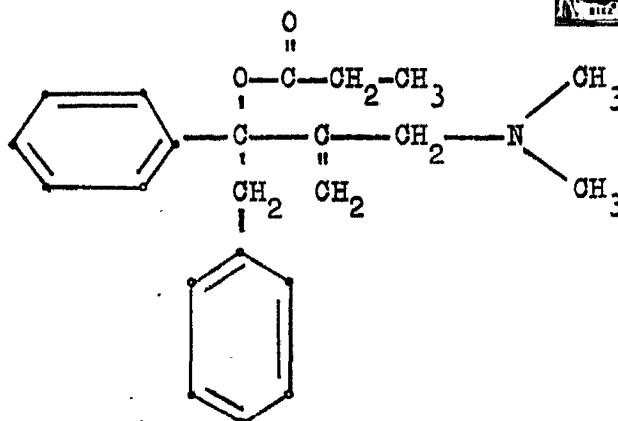
Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME; entidad suiza, residente
en: Basilea, SUIZA=.

==.==.==.==.==.==.

La invención se refiere a la obtención del
1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-
buteno de fórmula:

323505

- 2 -



El nuevo compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas, ante todo, un efecto analgético, tal y como se ha podido determinar en ensayos con animales, por ejemplo, en el ratón. Además actúa como antagonista a la morfina. El compuesto se puede emplear por lo tanto en forma correspondiente como analgético. Además posee un efecto antitosivo. Por lo tanto también en este aspecto se puede emplear correspondientemente como medicamento.

5. Además el nuevo compuesto puede servir como material de partida o material intermedio para la obtención de otros compuestos valiosos.

El nuevo compuesto se obtiene según métodos en sí ya conocidos.

10. Preferentemente se procede propionilizando el 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-buten-2-ol.

La propionilización se puede efectuar por ejemplo haciendo reaccionar con un medio de propionilización, por ejemplo, con ácido propiónico, preferentemente en forma de sus derivados funcionales,

15. tales como halogenuros, especialmente cloruros, ami-

323505



- 3 -

5. das reactivas, tales como imidazoluros o anhídridos, por ejemplo, anhídridos interiores, tales como que-
tanos o éster enólico, tal como por ejemplo propio-
nato isopropenílico, o en presencia de un medio de
condensación, tal como carbodiimida dicitclohexílico
y compuestos similares.
10. Según las condiciones de reacción y los
materiales de partida se obtiene el producto final
en forma libre o en la forma de sus sales, asimismo
incluidas dentro del alcance de la presente invención,
Las sales del producto final se pueden transformar en
la base libre en forma en sí conocida, por ejemplo,
con álcalis o intercambiadores de iones. De esta úl-
tima se pueden obtener las sales mediante reacción
15. con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con
aquéllos que son adecuados para la formación de sales
de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean men-
cionados como ejemplo los siguientes: los hidrácidos
halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfó-
ricos, los ácidos nítrico, perclórico, los ácidos car-
boxílicos y sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromá-
ticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico,
acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico,
málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidro-
ximaleico, pirogálico o laevulínico; el ácido fenil-
acético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-
hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el
ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietano-
sulfónico, etilenosulfónico; el ácido halogenobenceno-
sulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el
- 20.
- 25.
- 30.



ácido sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

5. Estas u otras sales del nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir para la purificación de la base libre obtenida transformando la base libre en sus sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente la base. Debido a la estrecha relación entre el nuevo compuesto en forma libre y en forma de sus sales se habrán de entender, en lo anterior y a continuación, bajo base libre según sentido y finalidad en caso dado también las sales correspondientes.
- 10.

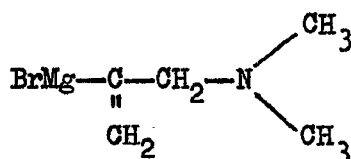
15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de la reacción se presenta en caso dado en forma de un de sus sales. Así se puede por ejemplo emplear el 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol en forma de sus sales de O, tales como las sales O-metálicas, por ejemplo, las sales de O-metal alcalino, tales como las sales sódicas o potásicas, o las sales O-halogenuro de
20. magnesio, tales como las sales de bromuro de magnesio, tal y como se forman por ejemplo en la reacción según Grignard, es decir, que se puede reaccionar directamente el complejo que se obtiene en la reacción de
25. Grignard con el medio de acilización.
- 30.

323505

- 5 -



El 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener haciendo reaccionar desoxibenzoina con el compuesto de fórmula



5. y, si se desea, se descompone el complejo obtenido.
- La reacción de los compuestos mencionados se efectúa en forma en sí conocida, ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo, de un éter, tal como tetrahidrofurano. La descomposición del complejo obtenido se realiza en la forma usual, por ejemplo, mediante hidrólisis.
10. Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, como sigue, en los antípodas ópticos: La base racémica, disuelta en un disolvente adecuado inerte, se hace reaccionar con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo, debido a su distinta solubilidad, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas de la nueva base mediante reacción con medios alcalinos. Ácidos ópticamente activos, especialmente utilizables, son las formas D y L del ácido tartárico, ácido di- ó toluil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfor-sulfónico o ácido quínico. La separación se puede
- 15.
- 20.



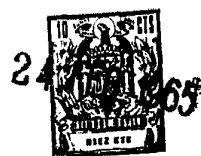
efectuar por ejemplo también recristalizando el racemato puro obtenido en un disolvente ópticamente activo. Ventajosamente se aísla el material más activo de los dos antípodas.

5. El nuevo compuesto se puede emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que le contengan en forma libre, o en forma de sus sales, en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico que sea adecuado para aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de
10. magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como
15. tabletas, grageas, cápsulas, cremas, ungüentos, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

25. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se in-
- 30.

323505

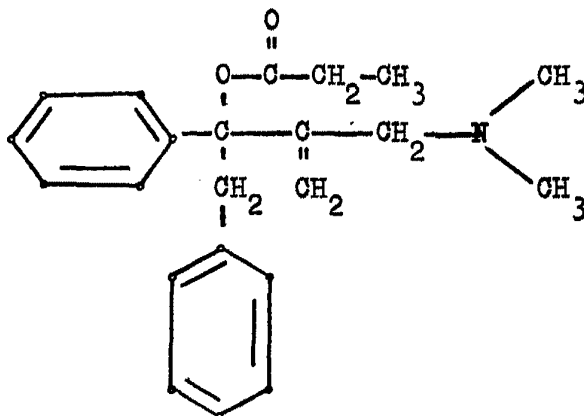
- 7 -



dican en grados centígrados.

EJEMPLO 1 -

- 26,7 g de 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se calientan en 100 ml de anhídrido del ácido propiónico durante 5 horas a 50°. Se evapora en vacío el exceso en anhídrido del ácido propiónico, el residuo se mezcla enfriando bien, hasta su reacción alcalina, con solución de hidrógeno-carbonato sódico, se extrae dos veces con éter y la solución etérica se lava con agua. Secando esta solución y evaporando el éter se obtiene el 1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno de fórmula



- Haciendo reaccionar este compuesto en éster acético con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloruro del 1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno del p.f. 188°.

El 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

- Mediante introducción de 2-equivalentes



molares de amina dimetíllica en una solución bencénica de 2,3-dibromopropeno, bajo enfriamiento con hielo y ulterior calentamiento a 50°, se obtiene la N,N-dimetil-2-bromalilamina. P.e. 63-64°/76 - 79 Torr.

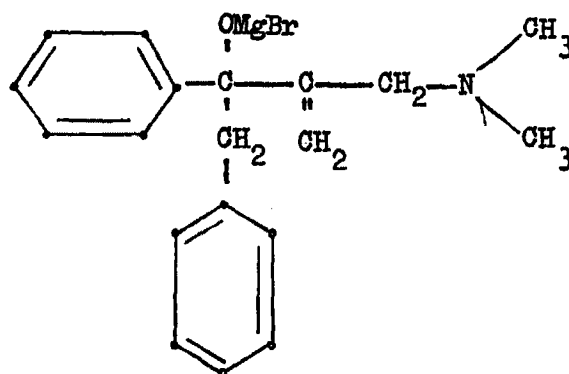
5. En un matraz de agitación se mordan 7,2 g de magnesio (0,3 mol) con poco yodo y se mezcla con 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y 0,8 ml de bromuro etílico. Calentando ligeramente se inicia la reacción y en el plazo de 20 minutos se gotean 49,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que la solución se mantenga continuamente hirviendo. Se calienta agitando durante otros 30 minutos hirviendo hasta que el magnesio se haya disuelto con excepción de pequeños restos.
10. Ahora se gotean sin enfriar 39,3 g (0,2 mol) de desoxibenzoina en 125 ml de tetrahidrofurano, de manera que la solución de reacción se mantenga continuamente hirviendo. A continuación se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, el aceite precipitado se extrae con éter, el éter se lava con agua y se le extrae varias veces con solución 2N de ácido acético (en total con 500 ml). La solución ácido acética se pone alcalina con solución 10N de sosa cáustica (125 ml) y el aceite precipitado se recibe en éter. La solución etérica se seca y el éter se separa por evaporación. Se obtiene así el 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol como residuo. Este cristaliza al resposar. P.f. 56-58°.
15. EJEMPLO 2 -
- 20.
- 25.
- 30.

323505



- 9 -

- En un matraz de agitación se mordentan 7,2 g de magnesio (0,3 mol) con poco yodo y se mezcla con 20 ml de tetrahidrofurano absoluto con 0,8 ml de bromuro etílico. Calentando ligeramente se inicia la reacción y en el plazo de 15-20 minutos se gotean 49,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, de manera que la solución se mantenga continuamente hirviendo. Se calienta agitando durante otros 30 minutos hirviendo hasta que el magnesio se ha disuelto con excepción de pequeños restos. Ahora se gotea sin enfriar 39,3 g (0,2 mol) de desoxibenzoina en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que la solución de reacción se mantenga continuamente hirviendo. A continuación se hierve durante 6 horas bajo reflujo. A continuación se gotean en esta solución, que contiene la sal del bromuro de magnesio de fórmula:



- a unos 30° una solución de 97,8 g (0,75 mol) de anhídrido del ácido propiónico en 50 ml de tetrahidrofurano. A continuación se calienta durante 5 horas a

323505



- 10 -

50^o. La solución se concentra por evaporación a unos 50 - 100 ml y después se vierte sobre 500 ml de agua. La solución acuosa turbia se extrae con éter (solución etérica A). De la fase acuosa se obtiene mediante la mezcla con 50 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, extracción con éter y evaporación del éter, un residuo básico.

10. La solución etérica A se extrae con 250 ml de solución 2N de ácido clorhídrico fría como el hielo. Mediante tratamiento del extracto con 300 ml de solución 2N de hidróxido sódico fría como el hielo, agitación con éter y evaporación del éter se obtiene un residuo básico. Este y el residuo básico arriba mencionado se reúnen, se disuelven en 100 ml de éster acético y se mezcla con solución 2,5N de ácido clorhídrico etanólico hasta que la reacción sea ligeramente ácida. Cristaliza así el hidrocloreuro del 1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno, p.f. 188^o.

20. El mismo producto de reacción se obtiene si en lugar de anhídrido del ácido propiónico se emplean 60,0 g de cloruro propionílico (0,75 mol) en 50 ml de tetrahidrofurano.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

30.

323505

- 11 -



- se refiere a tres solicitudes de patentes presentadas en Suiza, con fechas y números siguientes: 26 de febrero de 1965, nº 2677/65; 28 de junio de 1965, nº 9028/65, y 30 de diciembre de 1965, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de 1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-butenol"; caracterizándose por lo siguiente:
5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de 1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-butenol, caracterizado, porque el 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol, o una sal del mismo, se propioniliza y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en la base libre o la base libre obtenida en sus sales.
10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la propionilización se efectúa mediante reacción con un medio de propionilización.
15. 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la propionilización se efectúa mediante reacción con ácido propiónico o un derivado funcional del mismo capaz de reacción.
20. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivados de ácido capaces de reacción se emplean los halogenuros, las amidas reactivas, los anhídridos o ésteres.
25. 30.



5^a.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado porque como derivados de ácido capaces de reacción se emplea el ceteno correspondiente.

5. 6^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a - 5^a, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.
- 10.

15. 7^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizado porque el 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se hace reaccionar en forma de su sal de halógeno de magnesio, que se obtiene en la reacción de Grignard, con el medio de propionilización.

20. 8^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a - 7^a, caracterizado porque el nuevo compuesto se obtiene en forma libre.

20. 9^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a - 7^a, caracterizado porque el nuevo compuesto se obtiene en forma de sus sales.

25. 10^a.- "Procedimiento para la obtención de 1,2-difenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

323505

- 13 -



Esta memoria consta de trece hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 FEB. 1965

CIBA SOCIETE ANONYME.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmador: A. GARCIA BRAVO

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. Garcia Bravo', written over a horizontal line.