

338945

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC.

Domicilio: 2371 North 30 th Street, Milwaukee,  
Wisconsin, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE AGENTES ANALGESICOS Y ANTITUSSIVOS"

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 540.525 del 6 de Abril 1966.

IG.

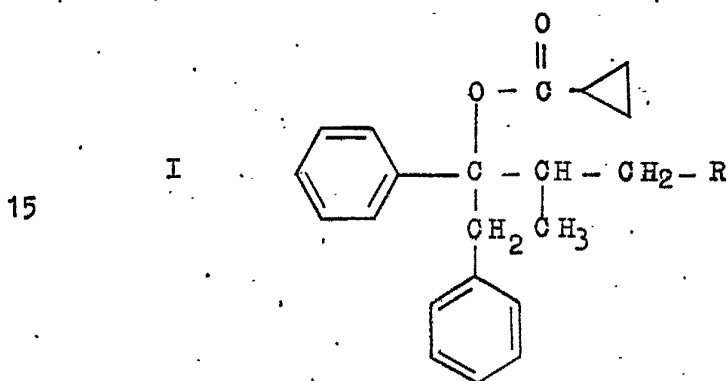


No. 338.945

1 Este invento se refiere a nuevos compuestos que poseen valiosa utilidad terapéutica como analgésicos y a nuevos compuestos que poseen valiosa utilidad terapéutica como antitusivos.

5 Un objeto del presente invento era proporcionar un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos con actividad analgésica y nuevos compuestos con actividad antitusiva.

10 En este invento se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma  $\alpha$  de compuestos de fórmula



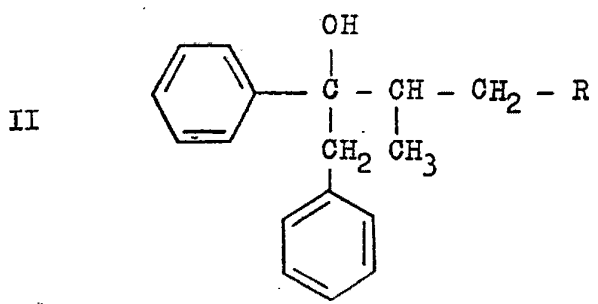
20 donde R se selecciona entre dimetilamino y pirrolidino y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en esterificar la forma  $\alpha$  de un aminoalcohol de fórmula

25

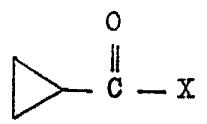
338945



1  
5



donde R es el definido anteriormente, con un haluro de ácido ciclopropanocarboxílico de fórmula



10  
15  
20  
25

donde X se selecciona entre cloro, bromo y yodo, a una temperatura comprendida entre -10°C y 150°C y en presencia de un aceptor de ácido.

El aceptor de ácido mencionado puede ser cualquier agente capaz de eliminar el ácido que se forma durante la reacción de esterificación. Estos aceptores de ácido son conocidos por los expertos en la técnica y comprenden metales tales como magnesio, bases inorgánicas débiles como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y aminas orgánicas débilmente básicas como aminopireno o aminas terciarias. El aminoalcohol de partida propiamente dicho puede ser utilizado en exceso y servir con ello de aceptor de ácido. No obstante, generalmente se prefiere utilizar una amina terciaria como aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina, tri-n-butilamina, N,N-dietilanilina o piridina.

De preferencia la esterificación se realiza en

338945



1 un disolvente orgánico inerte tal como benceno, tolueno, xileno, dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno o éter dietílico. Aunque la reacción puede llevarse a cabo en el intervalo de temperaturas comprendido  
5 entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ , es más conveniente y en general preferible realizar la esterificación a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Las proporciones de sustancias reaccionantes no son críticas, pero para obtener un  
10 rendimiento máximo en producto se prefiere habitualmente emplear un exceso del haluro de ácido ciclopropanocarboxílico de partida.

Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente comprenden las sales de  
15 adición con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo las preparadas a partir de ácidos tales como clorhídrico, sulfúrico, sulfámico, tartárico, fumárico, bromhídrico, yodhídrico, glicólico, cítrico, maleico, fosfórico, succínico, acético y nítrico. Estas sales  
20 se preparan por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos representados por la Fórmula I poseen dos átomos de carbono asimétricos y por lo tanto se presentan en formas diestereoisómeras. De acuerdo con la práctica usual, el diestereoisómero menos  
25

338945



1 soluble se designa como forma  $\alpha$  y el diestereoisómero  
más soluble como forma  $\beta$ . El presente invento se re-  
fiere a la forma  $\alpha$  de los compuesto de Fórmula I, que  
puede estar en forma dextro o levo pura o ser la mez-  
5 cla racémica de los dos isómeros ópticos. Ambos isóme-  
ros son biológicamente activos y tanto estos isómeros  
como las mezclas de los mismos están incluidos dentro  
de los límites del presente invento. Los isómeros in-  
dividuales se preparan en forma pura partiendo de la  
10 forma dextro o levo pura del alcohol de Fórmula II o  
por resolución de una mezcla racémica del producto fi-  
nal. Los  $\beta$ -diestereoisómeros de los compuestos de Fór-  
mula I son prácticamente inactivos y no forman parte  
del presente invento.

15 Los dextro-isómeros de la forma  $\alpha$  de los compues-  
tos de Fórmula I poseen actividad analgésica que los  
hace útiles en el tratamiento del dolor en animales,  
mientras que los levo-isómeros poseen actividad anti-  
tusiva que los hace útiles para aliviar la tos de los  
20 animales.

Los aminoalcoholes de Fórmula II utilizados co-  
mo materiales de partida en el procedimiento de esta  
invención, así como la separación de los diestereoisó-  
meros y de los isómeros ópticos, han sido descritos  
25 por Pohland et al., J. Am. Chem. Soc. 75, 4460 (1953)

338945



1 y Pohland et al., J. Am. Chem. Soc. 77, 3400 (1955)  
y en la patente estadounidense nº 2.728.779. La sín-  
tesis de 1,2-difenil-3-metil-4-dimetilamino-2-buta-  
nol también ha sido descrita por Stoll et al., Helv.  
5 Chim. Acta XXXIII, 1194 (1950).

Los compuestos proporcionados por esta invención  
pueden ser administrados como bases libres o en forma  
de sus sales de adición no tóxicas. Pueden ser mezcla-  
dos y formulados en preparaciones farmacéuticas en  
10 forma de unidades de dosificación para administración  
por vía oral o parenteral con materiales sólidos o lí-  
quidos orgánicos o inorgánicos que constituyan exci-  
pientes farmacéuticamente aceptables. Las composicio-  
nes pueden adoptar la forma de tabletas, polvos, grá-  
15 nulos, cápsulas, suspensiones, soluciones y similares.  
Tales composiciones se consideran dentro de los lími-  
tes de esta invención.

Los  $\alpha$ -d-isómeros de los compuestos de esta inven-  
ción, cuando se administran por vía oral o parenteral  
20 en cantidades efectivas, son eficaces en el tratamien-  
to del dolor y los  $\alpha$ -l-isómeros de los compuestos de  
esta invención, cuando se administran por vía oral o  
parenteral en cantidades efectivas, son eficaces en  
el tratamiento de la tos.

25 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el

338945



- 5 A

1 invento aquí descrito sin que lo restrinjan indebi-  
damente.

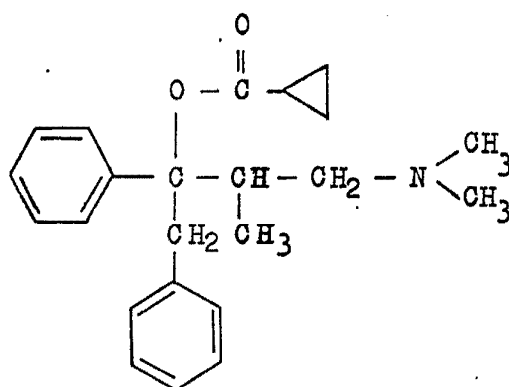
Ejemplo 1

Preparación de  $\alpha$ -d-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-

5

2-ciclopropanocarboxibutano

10



15 Sobre una solución de 55,9 g (0,198 moles) de  
 $\alpha$ -d-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol y  
38,8 ml (0,277 moles) de trietilamino en 600 ml de  
benceno reactivo, se añaden lentamente 27,7 g (0,265  
moles) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico,  
a lo largo de un periodo de 1 hora. La solución se  
20 calienta a reflujo durante 13-14 horas y después se  
evapora casi hasta sequedad a vacío. El aceite resi-  
dual, que resulta homogéneo por cromatografía en ca-  
pa delgada sobre alúmina, se disuelve en 300 ml de  
éter de petróleo, se decolora sobre carbón activo y  
25 Dicalite y después se filtra dando una solución trans

338945



-5-

1 parente, de color amarillo paja. Por evaporación a  
vacío queda un aceite amarillo anaranjado (76,0 g)  
que se cristaliza en éter de petróleo por enfria-  
miento. Después de recristalización en el mismo di-  
5 solvente se obtiene el producto,  $\alpha$ -d-4-dimetilamino-  
1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropanocarboxibutano;  
p.f. 72-73°C. El espectro infrarrojo no presenta ab-  
sorción de hidroxilo a 3-4 $\mu$ , pero tiene un intenso  
pico de carbonilo a 5,8 $\mu$ .

10

Análisis para  $C_{23}H_{29}NO_2$ :

Calculado: C, 78,59 %; H, 8,32 %; N, 3,99 %.

Encontrado: C, 78,54 %; H, 8,41 %; N, 4,01 %.

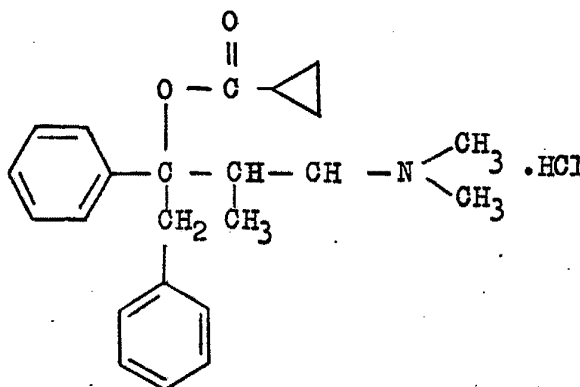
$[\alpha]_D^{24}$  65,9 (Concentración = 0,624 % en  $CHCl_3$ ).

Ejemplo 2

15

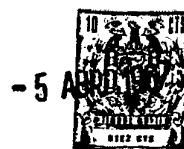
Preparación de hidrocloreuro de  $\alpha$ -d-4-dimetilamino-1,2-  
difenil-3-metil-2-ciclopropanocarboxibutano

20



25

338945



1           La base libre preparada por el método del Ejem-  
plo 1 se convierte en el hidrocioruro con una canti-  
dad equivalente de ácido clorhídrico en éter. No pue-  
den obtenerse cristales de las soluciones en éter,  
5           acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, cloruro de  
metileno o tetracioruro de carbono. Por evaporación a  
vacío se forma una espuma sólida, hidrocioruro de  $\alpha$ -  
d-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropano-  
carboxibutano; p.f. 73-74°C.

10           Análisis para  $C_{23}H_{30}NO_2Cl$ :  
Calculado : C, 71,21 %; H, 7,79 %; N, 3,61 %; Cl, 9,14 %.  
Encontrado: C, 70,91 %; H, 8,14 %; N, 3,50 %; Cl, 9,20 %.

          Este compuesto presenta propiedades analgésicas  
útiles en animales.

15           Se determina la actividad analgésica del hidroclo-  
ruro de  $\alpha$ -d-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-ciclo-  
propanocarboxibutano descrito por el ensayo de la fe-  
nilquinona de Sigmund et al., Proc. Soc. Exptl. Biol.  
and Med. 95, 729 (1957) en el que el analgésico reduce  
20           los espasmos inducidos en ratones. A dosis de 160 mg/kg  
de peso de organismo en ratones, administradas 50 minu-  
tos antes de inyectar la fenil-p-quinona, se halló que  
la reducción de los espasmos inducidos al final de la  
primera hora fue del 65 % para la aspirina y del 100 %  
25           para este compuesto. A una dosis de 75 mg/kg se obtuvo

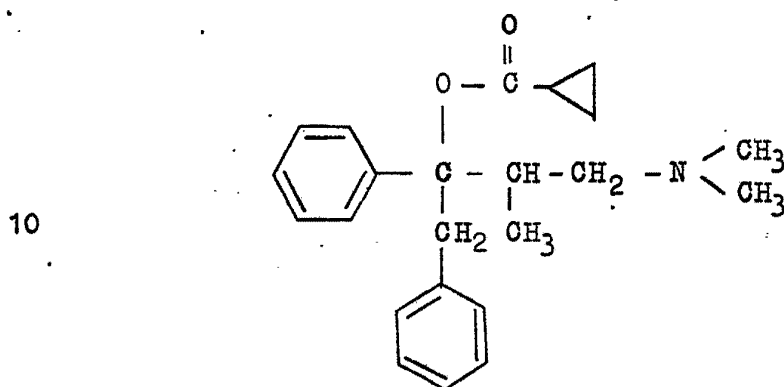


1 una reducción del 39 %. Esto indica que este compues-  
to es un agente analgésico.

Ejemplo 3

Preparación de  $\alpha$ -1-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-

5 2-ciclopropanocarboxibutano



15 Sobre una solución de  $\alpha$ -1-4-dimetilamino-1,2-  
difenil-3-metil-2-butanol (55,9 g, 0,198 moles) y  
38,8 ml (0,277 moles) de trietilamina en 600 ml de ben-  
ceno reactivo, se añaden lentamente 27,7 g (0,265 mo-  
les) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico, a lo  
20 a reflujo durante 13-14 horas y después se evapora casi  
a sequedad a vacío. El aceite residual, que resulta ho-  
mogéneo por cromatografía en capa delgada sobre alúmi-  
na, se disuelve en 300 ml de éter de petróleo, se deco-  
lora sobre carbón activo y Dicalite y después se fil-  
25 tra dando una solución transparente, de color amarillo

338945

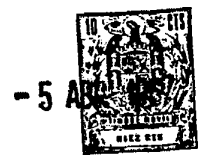


1 paja. Por evaporación a vacío queda un aceite amarillo  
anaranjado que cristaliza en éter de petróleo con en-  
friamiento. Después de recristalización en el mismo di-  
solvente, se obtiene el producto  $\alpha$ -1-4-dimetilamino-  
5 1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropanocarboxibutano, con  
un punto de fusión de 71-72,5°C y una rotación óptica  
de  $[\alpha]_D^{23} = -65$  (Concentración = 0,664 % en CHCl<sub>3</sub>).

Tratando la base libre en éter anhidro con cloru-  
ro de hidrógeno anhidro, precipita el hidrocioruro en  
10 forma de goma oleosa, cuya cristalización no es posible  
inducir. Por evaporación a vacío se obtiene una espuma  
sólida, hidrocioruro de  $\alpha$ -1-4-dimetilamino-1,2-difenil-  
3-metil-2-ciclopropanocarboxibutano, p.f. 75-85°C.

Este compuesto presenta propiedades antitusivas  
15 útiles en animales.

En el hidrocioruro de  $\alpha$ -1-4-dimetilamino-1,2-di-  
fenil-3-metil-2-ciclopropanocarboxibutano descrito se  
determina la actividad antitusiva empleando una modifi-  
cación del ensayo de Winter-Flataker (Journal of Phar-  
20 macology and Experimental Therapeutics 112:99, 1954)  
que consiste en inducir la tos en cobayas con una solu-  
ción aerosol al 10 % de ácido cítrico. Administrado a  
una dosis de 50 mg/kg por vía subcutánea, este compues-  
to produce una reducción del 85 % en el número de to-  
25 ses al cabo de una hora de su administración. Este he-

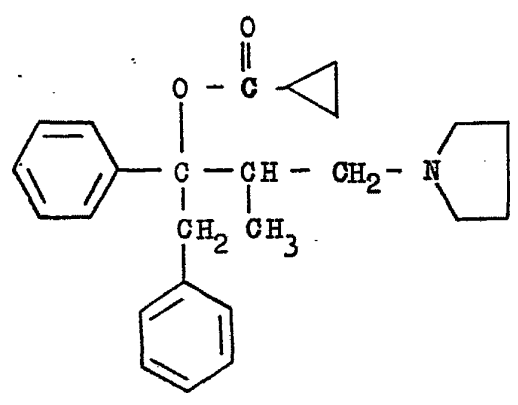


1 oho indica que este compuesto es un agente antitusivo.

Ejemplo 4

Preparación de hidrocloreuro de  $\alpha$ -d,l-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropanocarboxibutano

5



10

Sobre una solución agitada y fría de  $\alpha$ -d,l-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol (7,0 g, 0,0226 moles) en una mezcla de 4,5 ml (0,032 moles) de trietilamina y 35 ml de benceno anhidro, se añade lentamente una solución de 3,16 g (0,0302 moles) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico en 35 ml de benceno, a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas, se filtra, se diluye con éter, se lava con agua y solución al 10 % de carbonato potásico, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra.

Se evapora la solución dejando 10,7 g de un aceite amarillo. Por adición de ácido clorhídrico en solu-

338945



1 ción etérea sobre un solución en éter de 3,0 g del  
aceite, se obtienen 2,44 g de hidrocloreuro de  $\alpha$ -d,l-  
4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropanocar-  
boxibutano en forma de sólido cristalino; p.f. 198-  
5 200°C. Una muestra recristalizada una vez en una mez-  
cla de acetato de etilo y heptano y una vez en aceta-  
to de etilo funde a 203,5-204,0°C. El espectro infra-  
rojo del compuesto presenta un pico de carbonilo a  
5,85 $\mu$ .

10 Análisis para  $C_{25}H_{32}NO_2Cl$ :

Calculado : C, 72,52 %; H, 7,79 %; N, 3,38 %; Cl, 8,56%

Encontrado: C, 72,77 %; H, 7,63 %; N, 3,64 %; Cl, 8,59%

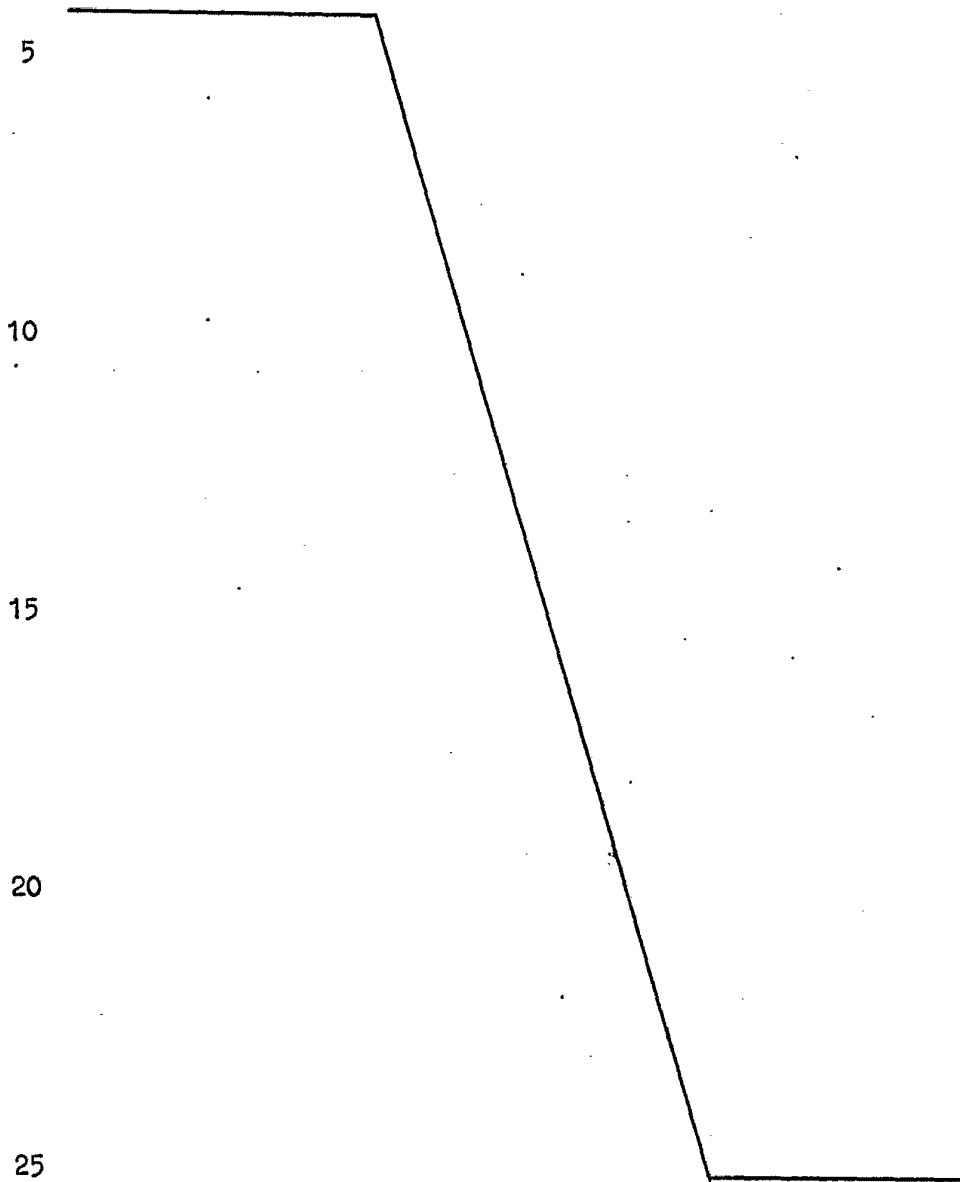
Cuando en el procedimiento anterior se sustituye el  $\alpha$ -d,l-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol  
15 por una cantidad equimolecular de  
 $\alpha$ -d-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol y  
 $\alpha$ -l-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol,  
se obtiene  
 $\alpha$ -d-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropanocar-  
20 boxibutano y  
 $\alpha$ -l-4-pirrolidino-1,2-difenil-3-metil-2-ciclopropanocar-  
boxibutano,  
respectivamente.

Aunque el invento precedente se ha descrito e  
25 ilustrado en términos de su realización preferida, los

338945



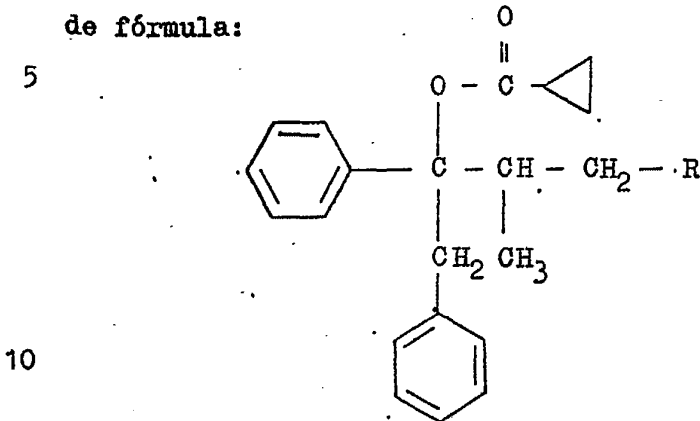
1 expertos en la técnica observarán que pueden hacerse modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención.



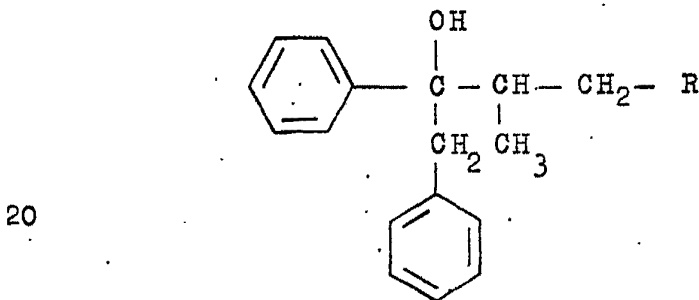
338945

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de agentes analgésicos y antitusivos de la forma  $\alpha$  de compuestos de fórmula:



donde R se selecciona entre dimetilamino y pirrolidino, y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en es  
 15 terificar la forma  $\alpha$  de un aminoalcohol de fórmula



donde R es el definido anteriormente, con un haluro de ácido ciclopropanocarboxílico de fórmula



**338945**



1 . donde X se selecciona entre cloro, bromo y yodo, a una  
temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $150^{\circ}\text{C}$  y en pre-  
sencia de un aceptor de ácido.

2. Un procedimiento según la reivindicación  
5 1, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolven  
te orgánico inerte.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el que el aceptor de ácido es una amina terciaria.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
10 en el que el aceptor de ácido es trietilamina.

5. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES  
ANALGESICOS Y ANTITUSIVOS".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de Abril 1.967

20

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

338945