



11 180 297

PATENTE DE INVENCION

344027

O.Z. 391

344027

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 1,1-difenil-  
-1-metoxi-3-benzamino propano".

*Solicitante:* OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en : St. Peter 224,  
LINZ, Austria.

El objeto de la presente invención, es un  
procedimiento para la obtención del nuevo 1,1-difenil-  
-1-metoxi-3-bencilaminopropano, así como de sus sales.

Este nuevo compuesto muestra interesantes  
5. propiedades farmacológicas. Posee un efecto analgético

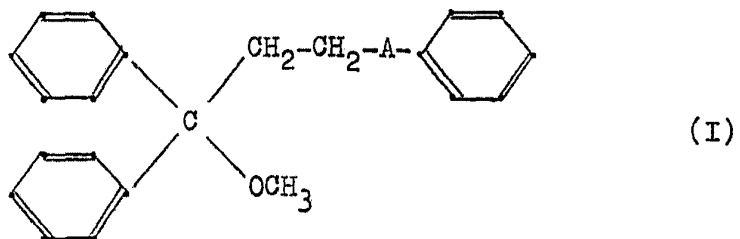
344027

11 AGO. 1951



- que no es tan fuerte como en la morfina o compuestos similares, que solo se pueden suministrar bajo severo control médico, sino que se trata de un analgético con un efecto más débil que no produce hábito, que resulta especialmente adecuado para el tratamiento de los estados dolorosos de toda clase en la vida diaria y fuera del control del médico. En esto se diferencia la sustancia de la presente invención, de los analgéticos conocidos de la serie de los difenilmetanos.
5. Administrando el compuesto en una dosis individual de 15 mg a las personas, se obtiene un efecto analgético bueno que dura unas 3 hasta 4 horas. Para dolores más fuertes se puede aumentar la dosis sin inconveniente alguno a 20 mg. Hasta
10. ahora, no se ha podido determinar una influencia desventajosa en el cuadro sanguíneo ni en el análisis de la orina, tampoco después de un largo período de administración.

20. El procedimiento para la obtención del 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencilaminopropano y de sus sales, se caracteriza porque los derivados del difenilmetano de fórmula:



en la que A significa la agrupación -N=CH- o -NH-CH- ,

344<sup>3</sup>027



se reducen, y las bases que se obtienen de la reacción se transforman en sales o bien aquellas se liberan de las sales.

- La reducción se puede realizar, por ejemplo,
5. muy ventajosamente con ayuda de hidruros de metal complejos, tales como, por ejemplo, el borohidruro de sodio, el borohidruro de potasio o el hidruro de litio-aluminio, y durante lo cual se mantienen las condiciones de reacción usuales. Ventajosamente se
  10. trabaja en un disolvente, tal como por ejemplo, metanol, éter, dioxano, y a una temperatura que se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado. El aislamiento del 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencilaminopropano formado se
  15. logra, después de descomponer el hidruro de metal en exceso, con agua, mejor aún mediante tratamiento con ácido.

- Los compuestos de la fórmula I se pueden reducir, sin embargo, también mediante hidrogenación catalítica bajo recepción del equivalente a un mol de hidrógeno mediante catalizadores de metal, ante todo a base de platino o paladio o también mediante níquel Raney. Este método se ha acreditado especialmente en los compuestos de la fórmula I en los cuales
20. A significa la agrupación  $-N=CH-$ . En el caso de que como catalizador sirva carbón de paladio se ha demostrado sorprendentemente que la disociación hidrogenolítica del resto bencílico a esperar transcurre mucho
  25. más lentamente que la reducción de la agrupación A,
  30. de manera que también con este catalizador se logra



344027 11 AGO. 1961

el compuesto final deseado con muy buenos rendimientos.

Las bases que se obtienen durante la reacción se pueden transformar en sales mediante reacción con los ácidos correspondientes. Si de la reacción se ob-

5. tienen directamente las sales, por ejemplo, las sales de los hidrácidos halogenados, entonces se pueden obtener de éstas las bases libres o también otras sales con otros ácidos. Como tales son de mencionar, por ejemplo, los sulfatos, nitratos, succinatos, tolueno-sulfonatos, mandelatos, malatos, tartratos y ciclohexilsulfamatos.
- 10.

Los compuestos de fórmula general I que se han de reducir son nuevos. Se pueden obtener haciendo reaccionar el 1,1-difenil-1-metoxi-3-aminopropano con benzaldehído y/o derivados del ácido benzoico, tal como cloruro benzoílico o anhídrido del ácido benzoico. El 1,1-difenil-1-metoxi-3-aminopropano se puede obtener condensando benzhidrilmetiléter con  $\beta$ -cloroetilamina en amoníaco líquido mediante amida de sodio o potasio.

- 15.
- 20.
- 25.

El aislamiento del producto del presente procedimiento se realiza, según los métodos usuales, preferentemente mediante evaporación de la solución de reacción o extrayéndole de la mezcla de reacción mediante ácidos minerales.

EJEMPLO 1 -

- 30.
- 2,0 g de hidruro de litio-aluminio y 150 cc de éter absoluto se introducen en un matraz de reacción que está provisto de un aparato de extracción, según Soxhlet y cuyo manguito de filtro se

344027

- llenó con 5,0 g de N-(3,3-difenil-3-metoxipropil)-benzamida. Hirviendo el éter se disuelve lentamente la substancia y se lava el interior del recipiente de reacción. A continuación se descompone con agua y después de separar las sales de litio se extrae con ácido clorhídrico. De la solución ácida cristaliza el hidrocloreuro del 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencilaminopropano. Se obtienen 4,9 g; éste corresponde al 92% de la teoría. Después de recrystalizar en alcohol tenía el punto de fusión 186-188°C.
- 5.
- 10.

De éste se obtiene la base libre disolviendo en agua caliente y alcalizando con sosa caústica. Tiene el punto de fusión 68-69°C.

- La N-(3,3-difenil-3-metoxipropil)-benzamida se obtiene mediante reacción del 1,1-difenil-1-metoxi-3-aminopropano (punto fusión 66-68°C) con anhídrido del ácido benzoico y trietilamina. Después de recrystalizar en tolueno tiene un punto de fusión 157-158°C.
- 15.

- De la base se pueden obtener las sales reuniendo las soluciones etéreas de la base con el ácido correspondiente, precipitándose así la sal después de un cierto tiempo de reposo.
- 20.

De esta manera se obtuvieron las siguientes sales:

- |     |                     |                    |
|-----|---------------------|--------------------|
| 25. | Nitrato             | p.f. 133 - 134,5°C |
|     | D-tartrato          | p.f. 150 - 151°C   |
|     | D,L-malato          | p.f. 153 - 155°C   |
|     | Succinato           | p.f. 141 - 144°C   |
|     | Ciclohexilsulfamato | p.f. 127 - 129°C   |
| 30. | L-mandelato         | p.f. 134 - 135,5°C |

344027



EJEMPLO 2 -

11 AGO 1951

- 13,0 g de N-(3,3-difenil-3-metoxipropil)-benzaldimina se hidrogenan en 200 cc de alcohol con 1,0 g de carbón de paladio a temperatura ambiente.
5. Después de la recepción del equivalente a 1 mol de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación, se separa el catalizador y se evapora la solución. Se obtienen 12,5 g de 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencilaminopropano, lo que corresponde a un rendimiento del 96 %.
10. Después de recristalizar en alcohol tenía el punto de fusión 66-69°C. La N-(3,3-difenil-3-metoxipropil)-benzaldimina se obtiene también mediante reacción de 1,1-difenil-1-metoxi-3-aminopropano con benzaldehído en alcohol. Tiene el punto de fusión de 138-140°C.
- 15.

EJEMPLO 3 -

- 7,0 g de N-(3,3-difenil-3-metoxipropil)-benzaldimina se suspenden en 200 cc de metanol y se vierte una solución de 0,6 g de borohidruro de sodio en 20 cc de metanol. La mezcla de reacción se agita primeramente hasta que todo el sólido se haya disuelto totalmente, después se deja terminar la reacción a 50°C bajo agitación, aún durante media hora. Terminada la reacción, se acidifica con ácido clorhídrico, la solución se evapora, el residuo de la evaporación se alcaliza y se extrae con éter. Después de evaporar el éter se obtienen 6,4 g de 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencilaminopropano; esto corresponde a un rendimiento del 91% de la teoría.
- 20.
- 25.

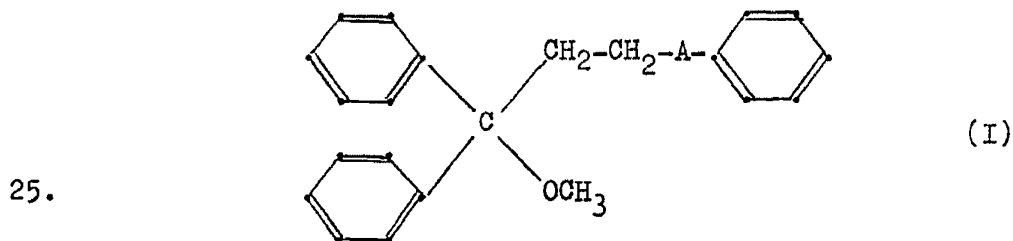
344027

- N O T A -



5. 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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Austria, con fecha 11 de agosto de 1966, bajo el número A 7673/66, 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 1,1-difenil-1-metoxi-3-benzamino propano"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

- 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de 1,1-difenil-1-metoxi-3-benzamino propano y de sus sales, caracterizado porque se reducen los derivados de difenilmetano de la fórmula general I
- 20.



en la que A significa la agrupación -N=CH- o -NH-CO-, y la base que se obtiene de la reacción se transforma en sales o bien de ellas se liberan las bases.



344027, 11 AGO. 1951

- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de fórmula I se reducen con hidruros de metal complejos, especialmente hidruro de litio-aluminio o borohidruro de sodio.
- 5.
- 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de fórmula I, se hidrogenan catalíticamente en presencia de catalizadores de metal.
- 10.
- 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª, caracterizado porque como catalizador se emplea carbón de paladio.
- 5ª.- Procedimiento para la obtención de 1,1-difenil-1-metoxi-3-benzamino propano; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

Esta Memoria consta de ocho hojas , escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 AGO. 1951

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE

AKTIENGESELLSCHAFT,  
E. GOMEZ ACEDO Y MODET  
por Firmador: A. ENRIQUE BRAVO