

PATENTE DE INVENCION

Ref. 65-020

15 SEP



345088

345088

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de benzhidrilamino-
propanoléteres"

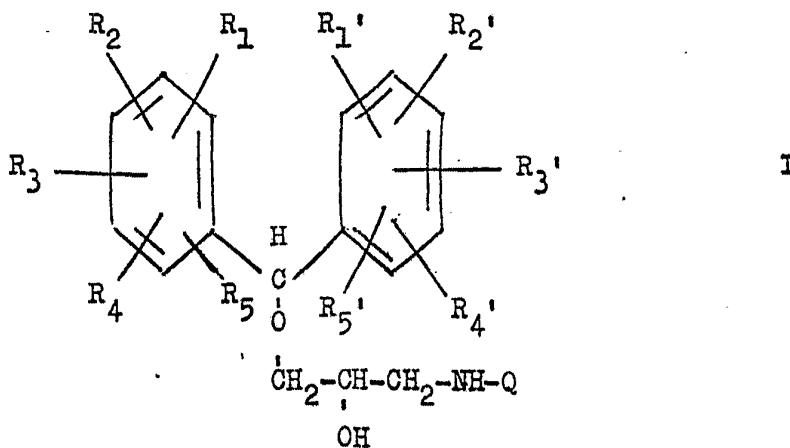
Solicitante N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h
BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA,
entidad holandesa, residente en
Stationsweg 33, Meppel, Holanda.

Este invento se refiere a un procedimien-
to para la obtención de benzhidrilaminopropanoléteres.

Los nuevos benzhidril aminopropanoléteres
del invento son aquellos que tienen la fórmula general:

345088

-2-



5. en la que los diversos símbolos R son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o trifluormetilo, o los símbolos R_1 y R_1' pueden representar juntos un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ que enlace los dos núcleos de fenilo en posiciones orto con relación al grupo de éter, y Q representa un grupo alquilo, siendo Q un grupo distinto a un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cuando los símbolos R representen todos ellos átomos de hidrógeno, y las sales de adición del ácido de los mismos.
10. El término "alquilo" según se usa en esta memoria comprende grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tengan como máximo 6 átomos de carbono.

15. Los éteres de la fórmula I tienen propiedades terapéuticas valiosas; tienen propiedades musculotrópico-espasmolíticas y de anestesia local. Aún más, algunos de estos compuestos propiedades antiarrítmicas acusadas que semejan las de la quinina, mientras que otros muestran una actividad β -simpatolítica. Los éteres preferentes son aquellos en los que uno de los
- 20.

345088

-3-



15 SEP

anillos de fenilo, o ambos, llevan al menos un sustituyente alquilo. Los compuestos de la fórmula I en la que Q representa un grupo isopropilo tienen una importancia sobresaliente.

5. Para obtener los fines citados, los compuestos de este invento pueden ser administrados por vía oral o parenteral en formas tales como tabletas, cápsulas, inyectables u otras semejantes incorporando la dosis apropiada del compuesto a vehículos normalmente empleados en farmacia según las prácticas farmacéuticas aceptadas.
10. La dosis para diversas especies de mamíferos podría ser de hasta 100 mg. diarios, administrada por vía oral o parenteral, dependiendo de las necesidades particulares del administrado. La dosis preferible es de 5 a 25 mg.
15. La administración de tales dosis es preferentemente oral.

20. Para su empleo como terapéuticos los compuestos de fórmula I pueden usarse como bases o como sales de adición de ácido que contengan aniones no tóxicos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, v.g., los hidroháluros, sulfatos, oxalatos, tartratos, fumaratos, acetatos, citratos, maleatos, succinatos, lactatos y pamoatos.

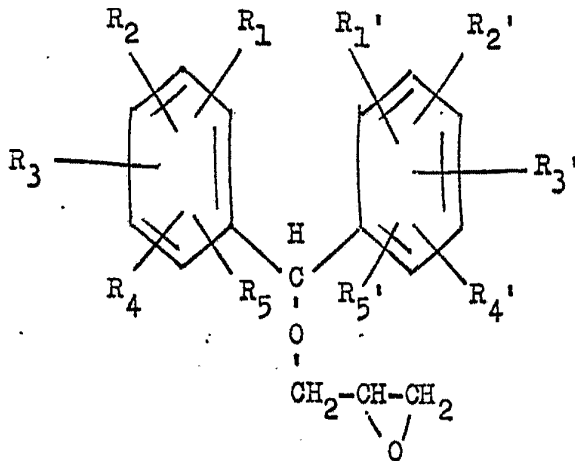
25. Según una característica del invento, los compuestos de Fórmula I se preparan haciendo reaccionar un éter de glicidil de fórmula general:

345088

-4-



15 SEP



II

5. con una amina de la fórmula H_2N-Q , en la que los diversos símbolos tienen los significados expuestos anteriormente. Supone una ventaja calentar los reactivos en un recipiente cerrado (como por ejemplo un tubo de Carius), disueltos preferentemente en un disolvente anhidro inerte como es el benceno, tolueno o xileno.

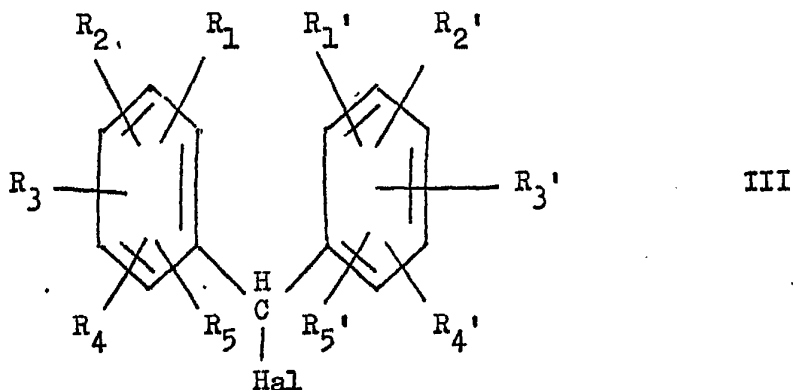
10. Un éter de benzhidril aminopropanol obtenido mediante el procedimiento mencionado puede convertirse en una sal de adición de ácido empleando métodos conocidos per se; por ejemplo, por la acción de un ácido sobre la base en un disolvente apropiado, un éter por ejemplo.

15. Los éteres de glicidil de Fórmula II son nuevos productos a excepción del compuesto en el que todos los símbolos R representan hidrógeno; estos nuevos éteres, como tales, forman otra característica del invento. Poseen valiosas actividades terapéuticas propias: en particular propiedades relajantes de los músculos, anticonvulsivas y sedantes, y pueden administrarse a pacientes, bien animales o humanos en cantidades
- 20.

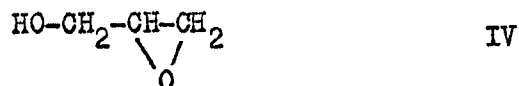


de 1 a 10 mg/kg al día.

Los compuestos de fórmula II se preparan, según una característica del invento, haciendo reaccionar un haluro de benzhidril de fórmula general:



5. en la que Hal representa un átomo de halógeno y los demás símbolos tienen los significados definidos, con 2,3-epoxi-propan-1-ol (glicidol):

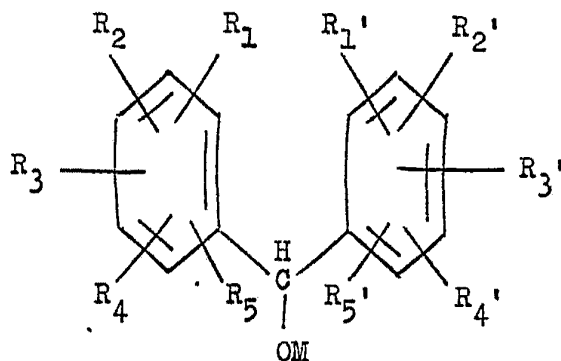


10. La reacción se efectúa preferentemente en un medio orgánico inerte anhidro, como es el benceno, éter dietílico o tetrahidrofurano.

Otro modo de preparar los compuestos de fórmula II es condensado un derivado de benzhidril de fórmula:

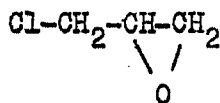
345088

-6-



V

en la que M representa un átomo de metal alcalino (preferiblemente sodio) y los demás símbolos tienen los significados definidos, con epiclorohidrina:



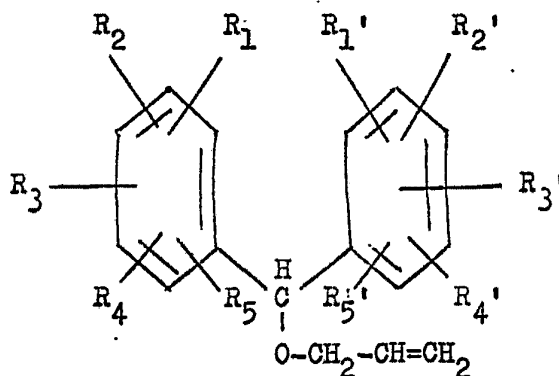
VI

5.

La reacción se efectúa preferentemente calentando los reactivos en un disolvente orgánico inerte, que puede ser un hidrocarburo aromático, benceno por ejemplo, tolueno o xileno.

10.

En otro procedimiento más, los compuestos de la fórmula II se preparan mediante epoxidación de un éter de benzhidril alilo apropiadamente sustituido de fórmula:



VII



en la que los diversos símbolos tienen los significados definidos. La epoxidación se realiza de la manera conocida per se, por ejemplo con ácido perbenzoico en solución de benceno a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C.

5.

Los compuestos de fórmula I o de fórmula II se pueden preparar también mediante la aplicación de otros métodos conocidos per se para la producción de éteres de benzhidril.

10.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

EJEMPLO 1 -

15.

Se calentó durante 16 horas a 80°C en un recipiente cerrado una mezcla de 5,7 ml. de isopropilamina y una solución de 11,1 gms de 1,2-epoxi-3- $\left[\begin{array}{l} \text{p-metil-} \\ \text{-}\alpha\text{-fenilbencil)-oxi} \end{array} \right]$ propano en 25 ml. de benceno anhidro. Después de enfriarse se trató la mezcla con tres partes de 20 ml. de agua. Se separó la capa de benceno y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por evaporación. Mediante una valoración electrométrica se determinó cuantos equivalentes de éter de benzhidril aminopropanol se habían formado, después de lo cual se añadió una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Después de su cristalización en acetona, se obtuvieron 12,9 gms de hidrocloreto de 1-(isopropilamino)-3- $\left[\begin{array}{l} \text{p-metil-}\alpha\text{-fenilbencil)oxi} \end{array} \right]$ propan-2-ol. Rendimiento: 83%; punto de fusión 146-148°C

20.

Mediante una valoración electrométrica se determinó cuantos equivalentes de éter de benzhidril aminopropanol se habían formado, después de lo cual se añadió una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Después de su cristalización en acetona, se obtuvieron 12,9 gms de hidrocloreto de 1-(isopropilamino)-3- $\left[\begin{array}{l} \text{p-metil-}\alpha\text{-fenilbencil)oxi} \end{array} \right]$ propan-2-ol. Rendimiento: 83%; punto de fusión 146-148°C

25.

Mediante una valoración electrométrica se determinó cuantos equivalentes de éter de benzhidril aminopropanol se habían formado, después de lo cual se añadió una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Después de su cristalización en acetona, se obtuvieron 12,9 gms de hidrocloreto de 1-(isopropilamino)-3- $\left[\begin{array}{l} \text{p-metil-}\alpha\text{-fenilbencil)oxi} \end{array} \right]$ propan-2-ol. Rendimiento: 83%; punto de fusión 146-148°C

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{28}NO_2Cl$:

C 68,58% H 8,08% N 4,0%

30.

Hallado

C 68,91% H 8,08% N 3,93

345088



-8-

15 SEP

La preparación del éter de benzhidril glicídil empleado como materia prima se describe en el ejemplo siguiente:

EJEMPLO 2 -

5. Se preparó una suspensión de 11,1 gms de 2,3-epoxi-propan-1-ol (glicídol) y 15,9 gms de carbonato sódico en 30 ml de benceno anhidro. Se tomaron precauciones para que no penetrara humedad en el recipiente. Se calentó la mezcla hasta que hirvió el disolvente bajo reflujo. Mientras se agitaba la mezcla, se añadieron 21,7 gms de (p-metil- α -fenilbencil)cloruro gota a gota a la mezcla en reflujo. Después de acabar la adición, se agitó la mezcla y se mantuvo en reflujo por espacio de otras 20 horas. Después de enfriar y filtrar la mezcla, se eliminó el disolvente del filtrado por destilación. Después de su cristalización en éter de petróleo (punto de ebullición de 80 a 100°C), se obtuvieron 13,9 gramos de 1,2-epoxi-3- $\left[\text{(p-metil-}\alpha\text{-fenilbencil)oxi} \right]$ propano. Rendimiento 56%; punto de ebullición 109-113°C/0,5 mm Hg.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3 -

25. Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el 1,2-epoxi-3- $\left[\text{(p-metil-}\alpha\text{-fenilbencil)oxi} \right]$ propano por éteres de benzhidril glicídil no sustituidos o diferentes, apropiadamente sustituidos, se obtuvieron los éteres de benzhidril aminopropanol de la fórmula I según se describe a continuación, en forma de sus hidrocloruros.



Compuesto	R ₁	R ₅	R ₁ '	R ₅ '	R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₂ ', R ₃ ', R ₄ '	Q	Punto de ebulli- ción °C HCl
A	<u>o</u> -metilo	H	H	H	H	isopro- pilo	121-122
B	<u>o</u> -t.- butilo	H	H	H	H	isopro- pilo	195-196
C	<u>o</u> -metilo	<u>o</u> -metilo	<u>o</u> -metilo	<u>o</u> -metilo	H	isopro- pilo	189-191

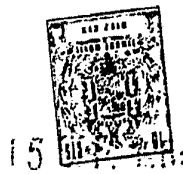
Datos analíticos:

Compuesto	Calculado para	C	H	N	Hallado		
					C	H	N
A	C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ Cl	68.58	8.08	4.00	68.43	8.03	4.09
A	C ₂₃ H ₂₄ NO ₂ Cl	70.52	8.69	3.57	70.25	8.70	3.71
C	C ₂₃ H ₂₄ NO ₂ Cl	70.52	8.69	3.57	70.40	8.63	3.60

EJEMPLO 4 -

5. Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el 1,2-epoxi-3- $\left[\begin{array}{c} \text{p-} \\ \text{metil-}\langle \text{-fenilbencil} \rangle \text{oxi} \end{array} \right]$ propano por 1,2-epoxi-3- $\left[\begin{array}{c} \text{(10,11-dihidro-5H-dibenzo} \langle \text{a,d} \rangle \text{ciclohepten-5-il)} \text{oxi} \end{array} \right]$ propano, se obtuvo hidrocioruro de 1- $\left[\begin{array}{c} \text{(10,11-dihidro-} \\ \text{5H-dibenzo} \langle \text{a,d} \rangle \text{ciclohepten-5-il)} \text{oxi} \end{array} \right]$ -3-(isopropilamino)-propan-2-ol. Punto de fusión 156-157°C.

345088



-10-

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{28}NO_2Cl$: C 69,71% H 7,79% N 3,87%

Hallado : C 69,51% H 7,78% N 3,90%

EJEMPLO 5 -

5. Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 2 pero el (p-metil- α -fenilbencil)cloruro por cloruros de benzhidril no sustituidos o diferentes, apropiadamente sustituidos, se obtuvieron éteres de benzhidril glicidil de acuerdo con la fórmula II, que se describen a continuación:
- 10.

Com- pues- to	R ₁	R ₅	R ₁ '	R ₅ '	R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₂ ', R ₃ ', R ₄ '	Punto de ebullición °C 10 ⁻² mmHg
A	<u>o</u> -metilo	H	H	H	H	128-131
B	<u>o</u> -t.- butilo	H	H	H	H	158-160
C	<u>o</u> -metilo	<u>o</u> -metilo	<u>o</u> -metilo	<u>o</u> -metilo	H	(jarabe)

15. El invento comprende dentro de su alcance los preparados farmacéuticos que contengan, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos terapéuticamente activos de fórmula general I o las sales de adición de ácido, no tóxicas, de los mismos, asociados con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico. Los preparados pueden adoptar cualquiera de las formas que se suelen emplear para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos apropiados para administración por
- 20.



- vía oral, en especial las tabletas, píldoras y cápsulas que comprendan la sustancia. Las tabletas y píldoras pueden formularse de la forma usual con uno o más diluyentes o excipientes, aceptables desde el punto de vista farmacológico, como por ejemplo lactosa o almidón y comprenden materiales de naturaleza lubricante como, por ejemplo, estearato cálcico. Las cápsulas hechas con un material absorbible, como es la gelatina, pueden contener la sustancia activa sola o mezclada con diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos pueden adoptar la forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido comúnmente empleado para formulaciones farmacéuticas, como son la parafina líquida o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa se puede preparar también en una forma apropiada para administración por vía parenteral, v.g., en forma de suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico de los empleados normalmente para preparados inyectables como, por ejemplo; aceite vegetal como es el aceite de oliva o una solución estéril en un disolvente orgánico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

N O T A

- 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 Inglaterra
- 25.
- 30.
- nº 41.541/66 de 16 de septiembre de 1.966 acogiéndose,

345088



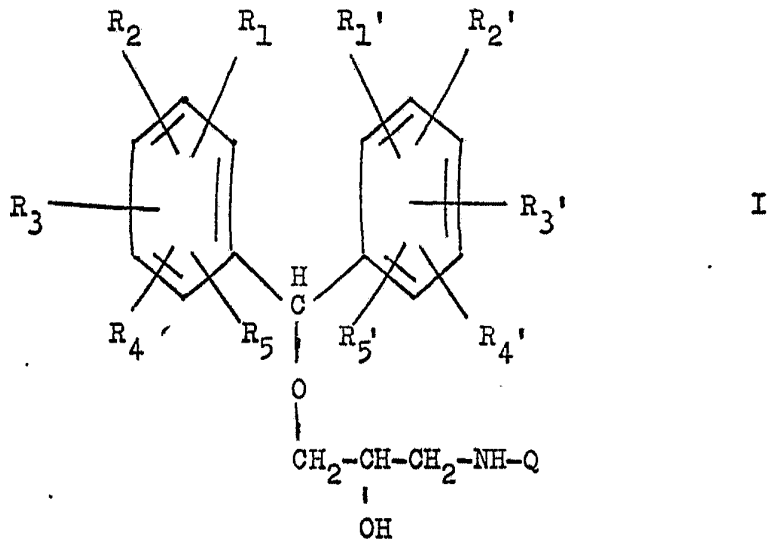
-12-

15 SEP 1954

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:

5. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZHIDRILAMINO-PROPANOLETTERES"; caracterizándose por lo siguiente:

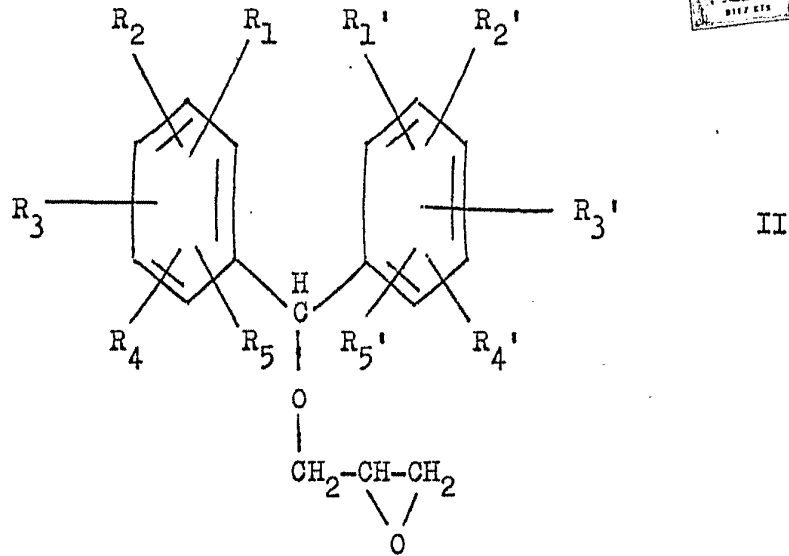
1ª - Procedimiento para la preparación de benzhidrilaminopropanoléteres, de fórmula I,



10. en la que los diversos símbolos R son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o trifluormetilo, o los símbolos R_1 y R_1' pueden representar juntos un puente $-CH_2CH_2-$ ó $-CH=CH-$ que enlaza los dos núcleos fenilo en posiciones orto con relación al grupo de éter y Q
15. representa un grupo alquilo, siendo Q un grupo distinto al alquilo de 1 a 3 átomos cuando todos los símbolos R representen átomos de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar el éter de glicidil de fórmula II

345088

-13-



con una amina de fórmula H_2N-Q , en la que Q tiene el significado anteriormente definido.

2ª - Procedimiento para la preparación de benzhidrilaminopropanoléteres, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h
BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA,

15 SEP 1954
J. GUYOT, 100, rue de Valenciennes
B.P. 1000 - 1050 Bruxelles