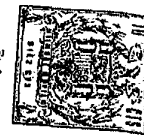


416833

PATENTE DE INVENCIÓN

O.Z. 540.

416833



F.C. 19-6-75

Int. Cl.º: C07C

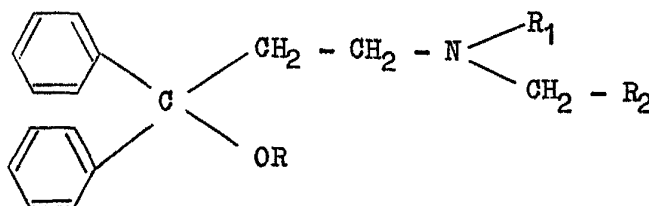
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS ÉTERES
BÁSICOS.

Solicitante: ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad austriaca, residente en St. Peter 224,
Linz/Donau, Austria.

La invención se refiere a un procedimiento para
la obtención de nuevos éteres básicos de fórmula general





5. en la que R significa un grupo alquilo con máximo 4 átomos de carbono, R_1 significa hidrógeno, un resto de alquilo inferior, el resto bencilo o el grupo alilo y R_2 significa un resto alqueno, aralqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo o cicloalquilidimetilo, y de sus sales.

Estos compuestos se destacan por un efecto analgético, unido a un efecto morfino-antagónico.

10. Los éteres básicos con la agrupación difenilpropano ya se conocen por las patentes austriacas nº 270.617, nº 255.400, nº 255.401, nº 264.501 y nº 266.085.

15. Estos compuestos que, sin excepción alguna, no contienen ni grupos alquilo insaturados ni grupos cicloalquilo en el grupo amino, son, en parte, analgésicos, pero les faltan las propiedades morfinoantagónicas. Según las patentes austriacas nº 255.400 y nº 264.501 se logra la obtención de tales éteres por transformación de benzihidriléteres mediante alcaliamidas en compuestos de C-metal y reacción de los mismos con los correspondientes haluros aminoetilicos, sirviendo en ambas etapas el amoniaco líquido como disolvente.

20. Como es sabido, la morfina y otros analgésicos fuertes producen, bajo aplicación regular, una habituación que conduce a una dependencia física y psíquica de la droga limitándose, por esta razón, mucho su aplicación terapéutica. Los compuestos del tipo de los morfinoantagónicos son capaces de eliminar los efectos de la morfina y por lo tanto provocar en los animales morfímanos fenómenos de deshabituación. Como los compuestos de la presente invención, además del efecto morfinoantagónico, tienen un efecto analgésico se pueden emplear como analgésicos, pudiéndose deducir debido a sus propiedades opuestas a las de la morfina, de acuerdo con la opinión general, que en su
- 25.
- 30.

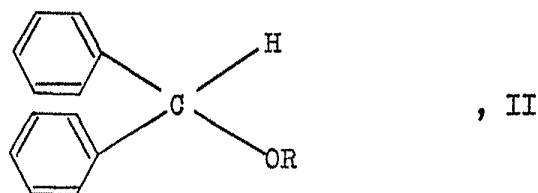


empleo no originan habituación.

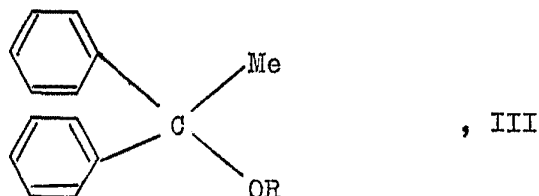
Hasta ahora ya se han dado a conocer numerosos compuestos con propiedades morfino-antagónicas que, en parte, también poseen simultaneamente un efecto analgético.

5. Aquí se trata sin embargo por regla general de compuestos heterocíclicos complicados, esto es de aquellos que contienen el átomo de nitrógeno como centro básico incorporado en un anillo. Por el contrario, los compuestos obtenibles según la presente invención, tienen la estructura simple de una amina puramente alifática.
- 10.

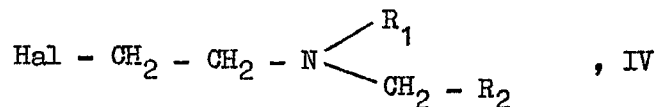
El procedimiento según la presente invención para la obtención de los compuestos de fórmula I se caracteriza porque benzohidriléteres de fórmula general:



15. en la que R tiene el significado arriba definido, se hace reaccionar en amoniaco líquido como disolvente con amidas alcalinas y los compuestos de metal alcalino que aquí se forman, de fórmula



20. en la que Me representa un átomo de metal alcalino y R tiene el significado arriba definido, asimismo en amoniaco líquido, se hacen reaccionar con haluros aminoétflicos N-sustituidos de fórmula general



416833



en la que Hal significa un átomo de halógeno y R_1 y R_2 tienen el significado arriba definido, ó con sus sales, después de lo cual las bases obtenidas se transforman en sales o bien las bases se liberan de las sales.

5. Es posible reaccionar la amida alcalina, por ejemplo, amida sódica o potásica, como tal. También es muy favorable producir esta primero directamente en el amoniaco líquido agregándole a éste un metal alcalino y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, ferrinitrato y solo entonces introducir el éter de fórmula II.
10. La amida alcalina se puede agregar en cantidades estequiométricas o en exceso. Si como productos de partida se emplean sales, la cantidad de amida alcalina se deberá aumentar en forma correspondiente.
15. En la elaboración de la mezcla de reacción se extraen de la mezcla, después de separar el amoniaco líquido por destilación, los compuestos de fórmula I, mediante tratamiento con ácidos minerales.
20. De las soluciones ácidas se pueden aislar las sales de los compuestos de fórmula I que se obtienen como tales, o bien se transforman en bases libres, o en sales con otros ácidos. Como tales sales son de mencionar, por ejemplo, los hidroháluros, sulfatos, tartatros, mandelatos, fumaratos, ciclohexilsulfamatos. La obtención de las bases libres se efectúa según métodos usuales.
25. Los haluros aminoéticos, que sirven como compuestos de partida, son en parte nuevos. Se pueden obtener haciendo reaccionar el correspondiente aminoetanol con cloruro tionílico. Los aminoetanoles, a su vez, se obtienen por reacción de óxido etilénico con la correspondiente amina primaria o secundaria.
- 30.



416833

EJEMPLO

5. 28,1 g de amida sódica se suspenden en 700 cc de amoniac líquido y se gotea una solución de 119 g de benzohidrilmetiléter en 150 cc de éter. Después de agitar durante una hora se gotea una solución de 72 g de β -cloroetil-alilamina en 200 cc de tolueno y se sigue agitando durante dos horas. Después de evaporar el amoniaco se mezcla con ácido clorhídrico y la sal cristalizante se separa. Se obtienen 71,3 g de hidrocioruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-alilaminopropano, lo que corresponde a un rendimiento del 39 % de la teoria. El hidrocioruro obtenido funde a 134 a 136°C, vuelve a cristalizar de nuevo y funde definitivamente a 153°C.

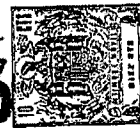
EJEMPLO 2

15. 14,0 g de amida sódica se suspenden en 500 cc de amoniac líquido y se gotea una solución de 59,5 g de benzohidrilmetiléter en 100 cc de éter. Después de agitar durante una hora se introducen, en porciones, 53,6 g de hidrocioruro de β -cloroetil-crotilamina, p.f. 163-168°C, y se sigue agitando durante dos horas. La ulterior elaboración se efectua como en el ejemplo 1. Se obtienen 41,3 g de hidrocioruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-crotilaminopropano, lo que corresponde a un rendimiento de un 42 % de la teoria. Después de recrystalizar en alcohol acuoso el punto de fusión fue de 178 a 180°C.

EJEMPLO 3

25. 3,3 g de potasio se agitan en 400 cc de amoniac líquido al que se le habian agregado 20 mg de ferrinitrato como catalizador, hasta que desaparezca el tinte azul. A continuación se gotean 16,0 g de benzohidrilmetiléter y se sigue agitando durante una hora. Se gotea entonces una solución de 11,0 g de β -cloroetil-(ciclopropilmetil-amina (p.f. del hidrocioruro

416833



- 256 - 258°C) en 80 cc de éter y se sigue agitando durante 2 horas. La elaboración se efectua como en el ejemplo 1. Se obtienen 12,7 g de hidrocioruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(ciclopropilmetil)-amino-propano. Lo que corresponde a un rendimiento de un 48 % de la teoria. Después de recristalizar en agua, el punto de fusión es de 179 a 180 °C.

EJEMPLO 4

- Con 7,0 g de amida sódica y 31,8 g de benzohidrietil-éter se procede, en 500 cc de amoniaco líquido, como descrito en el ejemplo 1. Después se gotea una solución de 21,0 g de β -cloroetilalil-metilamina en 50 cc de éter y se sigue agitando durante dos horas.

- Después de evaporar el amoniaco se agrega agua y se acidifica con ácido clorhídrico. La capa acuosa se separa, se alcaliza y se extrae con éter. Después de separar el éter por destilación se obtienen 24,2 g del 1,1-difenil-1-etoxi-3-metilalilaminopropano en forma de un aceite viscoso que destila a 134°C y 0,07 Torr. Esto corresponde a un rendimiento del 52 % de la teoria.

- El hidrocioruro se puede obtener de éste, disolviendo la base en éter o benceno y después introduciendo clorohidrógeno hasta que la reacción sea ácida, precipitandose así el hidrocioruro. Se separa por succión y tiene un punto de fusión de 116 a 118°C.

- Análogo a como se ha descrito en los ejemplos 1 a 4, se pueden obtener los siguientes compuestos:

- 1,1-difenil-1-metoxi-3-dialilaminopropano, como base olefinosa, p.f. del hidrocioruro 143 - 145°C
- Hidrocioruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(trans- γ -cloroalil)-aminopropano p.f. 174 - 176°C

416833

- 7 -



- Mandelato de 1,1-difenil-1-butoxi-3-(γ -ciclohexilidenetil)-
-aminopropano p.f. 126 - 129°C
- Hidrobromohidrato de 1,1,-difenil-1-etoxi-3-alilaminopropano
p.f. 81 a 87°C
5. Hidrocloruro de 1,1,-difenil-1-metoxi-3-metilalilaminopropano
p.f. 173 - 175,5°C
- Hidrocloruro de 1,1,-difenil-1-propoxi-3-alilaminopropano
p.f. 164 a 167°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-propoxi-3-alilmetilaminopropano
p.f. 125 - 128°C
10. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-crotilaminopropano
p.f. 182 - 185°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-crotil-metilaminopropano
p.f. 133 - 135°C
15. Mandelato de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(β -metilalil)-aminopro-
pano p.f. 160°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(β -metilalil)-metil-ami-
nopropano p.f. 169 - 173°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(β -metilalil)-metil-ami-
nopropano p.f. 99 - 103°C
20. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(γ, γ -dimetilalil)-
-aminopropano p.f. 138 - 140°C
- Recristalizado en agua: p.f. 85 - 88°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(γ, γ -dimetilalil)-ami-
nopropano p.f. 183 - 184,5 °C
25. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-propoxi-3-(γ, γ -dimetilalil)-
-aminopropano p.f. 156 - 159°C
- Hidrogenofumarato de 1,1-difenil-1-propoxi-3-(γ, γ -dimetilalil)-
-metil-aminopropano p.f. 130 - 135°C
30. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-cinamilaminopropano



- p.f. 195 - 198°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-cinamilaminopropano
p.f. 214 - 218°C
5. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-cinamil-metil-aminopropano p.f. 183 - 188°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-propoxi-3-cinamil-metil-amino-
propano p.f. 168 - 173°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(p-metoxi-cinamil)-
aminopropano p.f. 166 - 169°C
10. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(trans- γ -cloroalil)-
metil-aminopropano p.f. 118 - 125°C
Mandelato de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(β -cloroalil)-amino-propano
p.f. 134 - 137°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(β -bromoalil)-amino-
propano p.f. 168 - 172°C
15. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(β -bromoalil)-metil-
aminopropano p.f. 183 - 186°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(β -ciclohexiliden-
etil)-aminopropano p.f. 193 - 195°C
20. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(ciclobutilmetil)-me-
til-aminopropano p.f. 151 - 155°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(β -ciclohexilideneetil)-
aminopropano p.f. 203 - 206°C
25. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-propargilaminopropano
p.f. 161 - 163°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-propargilaminopropano
p.f. 168 - 172°C
Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-propargil-metil-amino-
propano p.f. 182 - 185°C
30. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(ciclopropilmetil)-

416833

- 9 -



- aminopropano p.f. 179 - 181°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-propoxi-3-(ciclopropilmetil)-aminopropano p.f. 170 - 174°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(ciclopropilmetil)-metilaminopropano p.f. 168 - 169°C
5. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(ciclopropilmetil)-metilaminopropano p.f. 154,5 - 156°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-propoxi-3-(ciclopropilmetil)-metilaminopropano, como polvo amorfo
10. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(ciclobutilmetil)-aminopropano p.f. 194 - 196°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-(ciclobutilmetil)-metilaminopropano p.f. 129 - 130°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencil-alilaminopropano p.f. 148 - 151°C
15. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-bencil-alilaminopropano p.f. 165 - 167°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-dialilaminopropano p.f. 155 - 156°C
20. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-propoxi-3-dialilaminopropano p.f. 133 - 137°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-bencil-(ciclopropilmetil)-aminopropano p.f. 149 - 152°C
- Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-etoxi-3-bencil-(ciclopropilmetil)-aminopropano p.f. 165 - 167°C
25. Hidrocloruro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-(ciclobutilmetil)-etilaminopropano p.f. 176 - 177°C
- Mandelato de 1,1-difenil-1-butoxi-3-alilaminopropano p.f. 100 - 103°C
30. Mandelato de 1,1-difenil-1-butoxi-3-crotilaminopropano



p.f. 88 - 91°C

Mandelato de 1,1-difenil-1-butoxi-3-(γ, γ -dimetilalil)-aminopropano p.f. 121 - 123°C

5. Mandelato de 1,1-difenil-1-butoxi-3-(β -ciclohexilidenetil)-aminopropano p.f. 126 - 129°C

Mandelato de 1,1-difenil-1-butoxi-3-(ciclopropilmetil)-aminopropano p.f. 114 - 117°C

Hidrocloreuro de 1,1-difenil-1-metoxi-3-alil-propil-aminopropano p.f. 143 - 145°C

10.

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren

15.

su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Austria con el nº A 7766/72 de 11 de septiembre de 1.972,

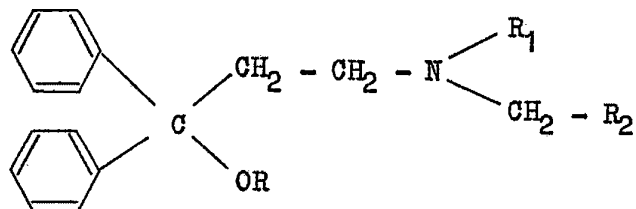
acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye

20.

la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ETERES BASICOS; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos éteres básicos, de fórmula general

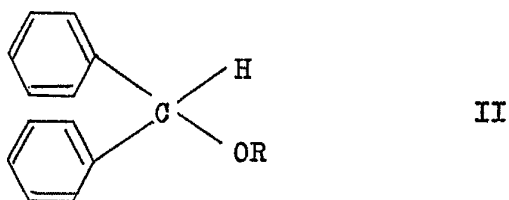


416833

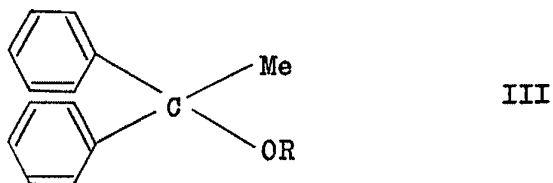
- 11 -



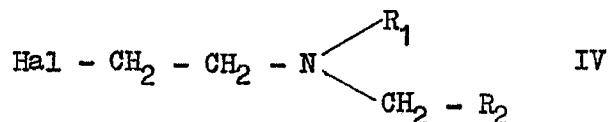
5. en la que R significa un grupo alquilo con máximo 4 átomos de carbono, R₁ significa hidrógeno, un resto de alquilo inferior, el resto bencilo o el grupo alilo y R₂ significa un resto alqueno, aralqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo o cicloalquilidimetilo, y de sus sales, caracterizado porque benzohidriléteres de fórmula general



10. en la que R tiene el significado arriba definido, se hace reaccionar en amoniaco líquido como disolvente con amidas alcalinas y los compuestos de metal alcalino que aquí se forman, de fórmula

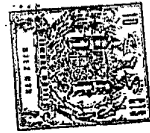


15. en la que Me representa un átomo de metal alcalino y R tiene el significado arriba definido, asimismo en amoniaco líquido, se hacen reaccionar con haluros aminoéticos N-sustituídos de fórmula general



20. en la que Hal significa un átomo de halógeno y R₁ y R₂ tienen el significado arriba definido, o con sus sales, después de lo cual las bases obtenidas se transforman en sales o bien las bases se liberan de las sales.

416833



2.- Procedimiento para la obtención de nuevos éteres básicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

2 de Julio 1972

Madrid,

ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACERO Y RUBEN
R. P. Elmadou L. Garcia Fernández