



256 603

2566 03

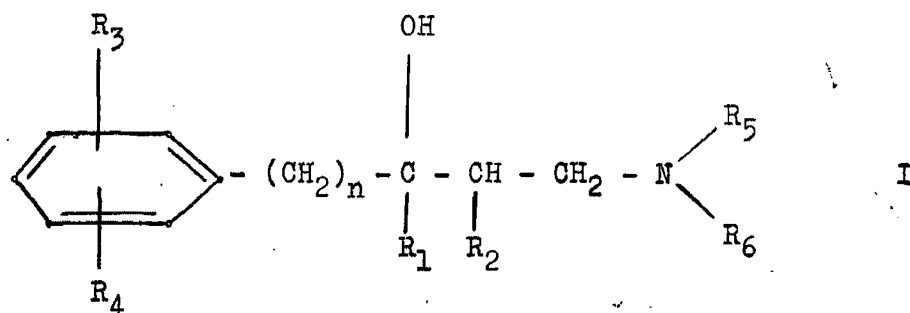
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CARBINOLES SUSTITUIDOS BA
SICAMENTE".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de carbinoles básicamente sustituidos, valiosos desde el punto de vista tera
péutico, de la fórmula general:



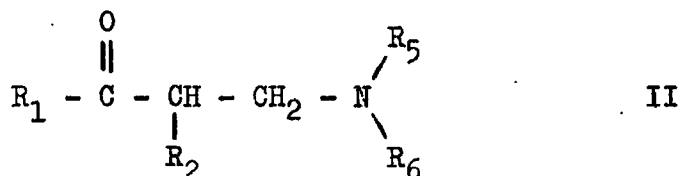
10 En esta fórmula representa R_1 un resto alquilo de bajo pe
so molecular, R_2 un átomo de hidrógeno, un resto alquilo de bajo

256603

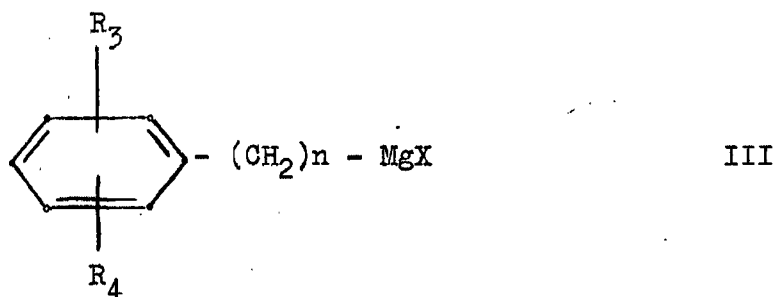


15 peso molecular, un resto arilo o aralquilo eventualmente sustitui
do; R₃ y R₄, que pueden ser iguales o distintos, representan hi
drógeno, un resto alquilo o alcoxi, halógeno o un grupo amino
terciario; R₅ y R₆, que pueden ser iguales o distintos, represen
tan hidrógeno o un resto alquilo de bajo peso molecular; los
restos R₅ y R₆ pueden también constituir, juntamente con el áto
mo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina, de piperidina o mor
folina; n representa las cifras 1 o 2.

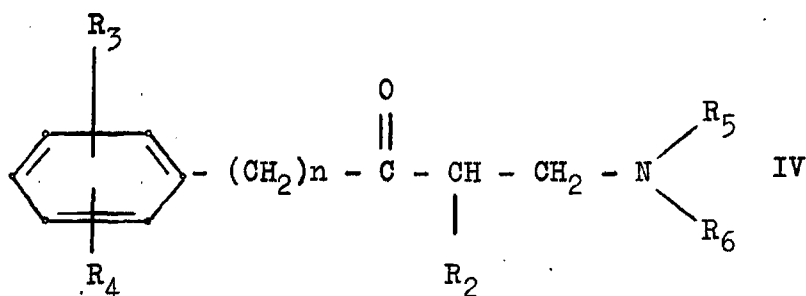
20 Se obtienen los compuestos de la fórmula general I haciendo
reaccionar cetonas de la fórmula general



25 donde R₁, R₂, R₅ y R₆ tienen el significado anterior, con com
puestos de Grignard de la fórmula



30 donde R₃, R₄ y n tienen el significado anterior y X representa
un halógeno, o cetonas de la fórmula general



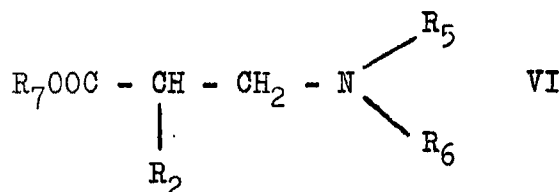
35 donde R₂ a R₆ y n tienen el significado anterior, con compues
tos de Grignard de la fórmula

256603



V

40 donde R_1 tiene el significado anterior y X representa un átomo de halógeno. De la misma manera pueden hacerse reaccionar también ésteres de ácido propiónico, sustituidos básicamente, de la fórmula



45 donde R_2 , R_5 y R_6 tienen el significado anteriormente indicado y R_7 representa un resto alquilo de bajo peso molecular, con 2 compuestos de Grignard de las fórmulas generales III y V anteriormente indicadas. En esta variante del procedimiento, pueden hacerse actuar los dos compuestos de Grignard sucesivamente en una sucesión cualquiera, o también simultáneamente, sobre el éster básico

50 de ácido propiónico. La reacción con 2 compuestos de Grignard simultáneamente constituye una variante de procedimiento particularmente favorable, porque de este modo se obtienen en una sola operación, partiendo de los ésteres de ácido propiónico fácilmente

55 accesible, los carbinolos deseados.

Las distintas variantes del procedimiento son ejecutadas de la manera corriente por reacciones de Grignard; se trabaja en un disolvente anhidro, como éter, benzol, tetrahidrofurano o mezclas de ellos, y se obtienen primero de los correspondientes halogenuros, y respectivamente, en la última variante de procedimiento mencionada, también de la mezcla de los dos halogenuros, los compuestos de Grignard de la fórmula general III y/o V, y a continuación, convenientemente enfriando con hielo, se añade en gotas una cetona de la fórmula general II o IV y respectivamente, en la última

60 variante de procedimiento mencionada, un éster básico de ácido propiónico de la fórmula general VI. La reacción es conducida eventualmente a conclusión mediante calentamiento en baño de María,

65

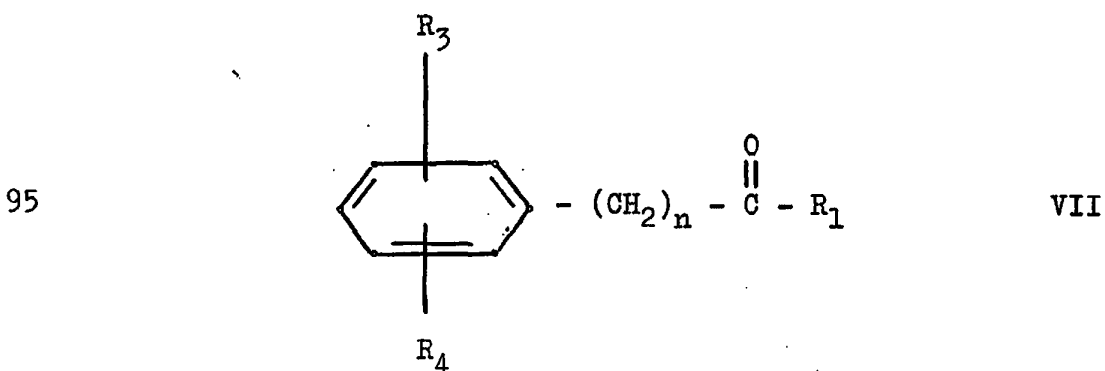
258603



70 por lo cual la reacción se verifica convenientemente a temperatu
ras de 0 - 100° C. Convenientemente, se añaden 1 - 3 moles de los
correspondientes compuestos de Grignard por mol de cetona, en la
reacción con un éster básico de ácido propiónico de la fórmula VI,
convenientemente 1 - 3 moles de cada uno de los dos compuestos
de Grignard de la fórmula general III y V por mol de éster de áci
do propiónico.

75 La preparación se verifica de la manera corriente vertiendo
la mezcla de reacción sobre hielo, descomponiéndola con ácido,
aislando en la mezcla de reacción el carbinol básico y purificán
dolo por destilación; a continuación, la base puede ser transfor
mada eventualmente en sus sales de adición ácidas con ácidos fi
80 siológicamente tolerables. Las bases o sus sales pueden ser sepa
radas de la manera corriente, por ejemplo por cristalización frac
cionada, en las dos formas racémicas posibles, que a su vez pue
den ser descompuestas en sus antípodas ópticos. La descomposición
de los racematos en sus componentes ópticamente activos es reali
85 zada de manera corriente, por ejemplo por cristalización fraccio
nada de sus sales con ácido α - tartárico de dibenzoilo o con áci
do d-bromo-canfo-sulfónico. Para la obtención de las sales ácidas
de adición, pueden emplearse ácidos fisiológicamente tolerables
cualesquiera, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fos
90 fórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, etc.

También pueden hacerse reaccionar cetonas de la fórmula ge
neral

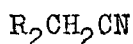


- 5 - 256603



donde R₁, R₃, R₄ y n tienen el significado indicado, en presencia de un medio básico de condensación en un disolvente orgánico inerte, con nitrilos de la fórmula general

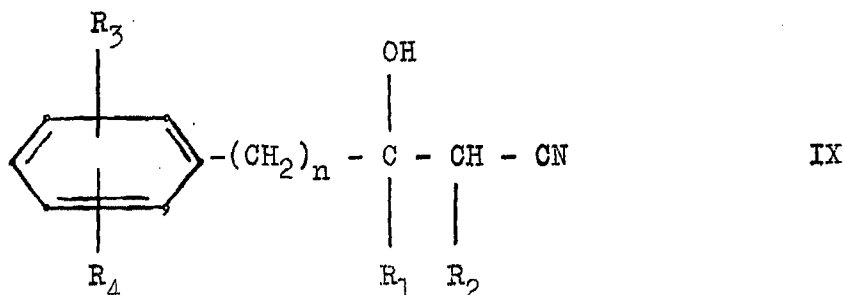
100



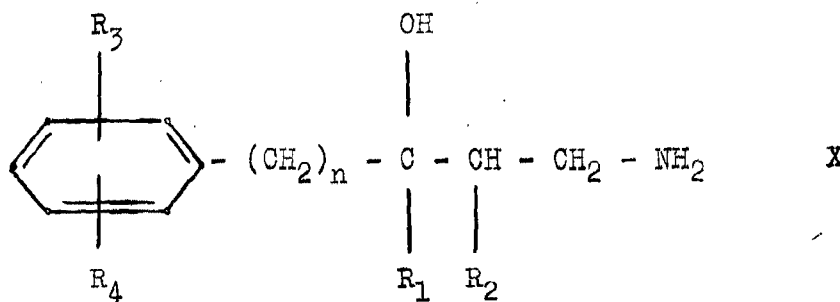
VIII

y reducir luego los oxinitrilos obtenidos de la fórmula

105



en aminas primarias de la fórmula



110

Estas pueden luego, si R₅ y R₆ de la fórmula general I tienen un significado distinto de hidrógeno, ser alquiladas y respectivamente transformadas en los correspondientes compuestos heterocíclicos. Como medios básicos de condensación pueden emplearse, por ejemplo, amida sódica o hidruro sódico.

115

La reducción de los oxinitrilos se verifica preferiblemente mediante hidrogenación catalítica. Esta es realizada conveniente en una solución débilmente alcalina y preferiblemente alcohólica, en presencia de níquel Raney a temperaturas superiores a 100° C y a una presión de 50 a 150 atmósferas. La alquilación en el nitrógeno de las aminas primarias de la fórmula X así obtenidas puede realizarse de manera corriente, por ejemplo con alquilhalogenuros, dialquilsulfatos, etc. De tener que verificarse una metilación, ésta puede emprenderse de la manera corriente con ácido fórmico y

120

256603



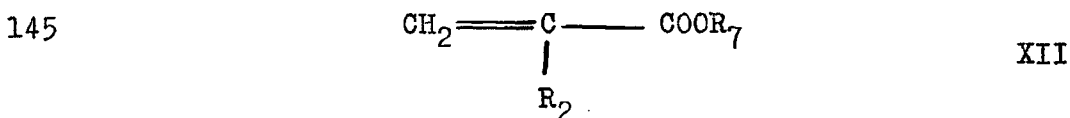
125 formaldehído. De desearse así, las aminas de la fórmula X pueden ser transformadas en los correspondientes compuestos heterocíclicos con dialógenobutano o dialógenopentano.

130 Las cetonas de la fórmula VII empleadas como materias primas son conocidas, en parte, por la literatura, y respectivamente pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con los lugares de la literatura indicados más adelante. Las cetonas básicas de la fórmula II y IV empleadas como materias iniciales pueden obtenerse partiendo de las correspondientes cetonas, por ejemplo con formaldehído y las correspondientes aminas secundarias, según Mannich, de manera en sí conocida. (Véanse por ejemplo el Arch. Pharm., tomo 135 264 pág. 741 (1926); J. Org.Chem., tomo 18, pág. 736 (1953); J. Chem. Soc. 1952, pág. 1 321).

140 Los ésteres básicos de ácido propiónico de la fórmula VI que sirven de materias primas pueden obtenerse de la manera más sencilla por el procedimiento descrito en Houben-Weyl, tomo 11/1, pág. 279, por adición de aminas de la fórmula



a ésteres de ácido acrílico de la fórmula



En las fórmulas XI y XIII R₂, R₅, R₆ y R₇ tienen el significado anteriormente indicado.

150 Los compuestos obtenidos según la invención constituyen valiosos medios contra la tos, cuya intensidad de efecto se encuentra en el orden de magnitud de la codeína. Sin embargo, no poseen eficacia analgésica alguna digna de mención - lo cual no deja de ser sorprendente - y no tienen los conocidos y desagradables efectos secundarios de la codeína. Es digno de nota el que ya los



155 racematos muestren una distinta intensidad de efecto.

Los ejemplos siguientes explican la invención:

Ejemplo 1

1-p-clorofenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-butanol-(2)

160 A una solución de Grignard de 4/10 moles de cloruro de mag-
nesio p-clorobencílico, obtenida partiendo de 64,5 g de cloruro
p-clorobencílico y 9,8 g de magnesio en 200 ml de éter absoluto,
se le añaden a gotas, removiendo y enfriando con hielo, 2/10 mo-
les (33 g) de 3-metil-4-dimetilamino-butanon-(2) (obtenidos según
Mannich, Arch Pharm. tomo 265, pág. 589 (1927) en 50 ml de éter
165 absoluto.

Para completar la transformación el producto de reacción es
calentado otra 1/2 hora con reflujo y a continuación es descom-
puesto con aproximadamente 50 ml de ácido clorhídrico concentrado
y aproximadamente 200 g de hielo. La fase eterea es eliminada y la
170 solución acuosa es agotada a fondo con éter previa regulación con
amoníaco sobre un pH alcalino. Después de concentrar los extractos
etéreos secados reunidos, se destila de manera fraccionada el re-
siduo oleoso. Se obtiene el aminoalcohol deseado en forma de acei-
te incoloro de p.2.₁₂ = 179° a 181° C, con un rendimiento del
175 95% (48,5 g).

El clorhidrato obtenido de manera corriente es cristalizado
de manera fraccionada en alcohol/éter, obteniéndose entonces las
dos formas racémicas posibles. El racemato difícilmente soluble
funde a 169° - 170° C y el más fácilmente soluble funde a 145° -
180 148° C.

De la base, cuyo clorhidrato funde a 169° - 170° C, se obtu-
vieron aun las sales siguientes:
Sulfato, p.f. = 189° C.; nitrato, p.f. = 145° C.; fosfato, p.f. =
148° C.;
185 tartrato ácido, p.f. = 177° - 179° C.; oxalato ácido, p.f. = 104° C.



256603

Ejemplo 2

1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-butanol-(2)

190 A una solución de Grignard, obtenida partiendo de 35,5 g de ioduro de metilo (25/100 moles), 42,8 g de bromuro de bencilo (25/100 moles) y 13 g de virutas de magnesio en 200 ml de éter, se le añaden removiendo y enfriando con hielo, en un plazo de 20 minutos, 29 g de metiléster de ácido β -dimetilamino- α -metilpropiónico en 50 ml de éter.

195 Después de calentar una hora con reflujo, se descompone el producto de grignardización con una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado, eliminándose la fase etérica separada. La solución acuosa regulada con amoníaco sobre un valor pH alcalino es agotada a fondo con éter, los extractos etéricos reunidos son secados y el disolvente es eliminado por evaporación. Para su purificación, se destila en el vacío la base bruta que queda a 12 mm y 142 $^{\circ}$ - 144 $^{\circ}$ C, obteniéndose así 15 g de la sustancia deseada en forma de aceite de color débilmente amarillo.

Ejemplo 3

1-fenil-2-metil-4-dietilamino-butanol-(2)

205 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se transforma una solución de Grignard constituida por 35,5 g de ioduro de metilo y 42,8 g de bromuro de bencilo con 34,6 g de metiléster de ácido β -dietilaminopropiónico y, previa preparación subsiguiente, se obtienen 10 g del aminoalcohol en forma de aceite débilmente amarillo de p.e.₁₂ = 158 $^{\circ}$ - 162 $^{\circ}$ C.

210 Los compuestos indicados en la Tabla siguiente pueden obtenerse de acuerdo con el Ejemplo 1 o con el Ejemplo 2

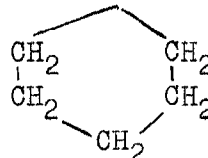
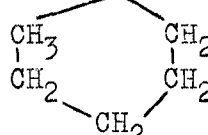
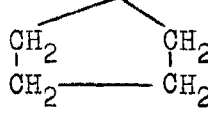
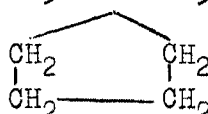
- 7 - 256603



Ejemplo Nº	R ₃	R ₄	n	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	Propiedades	
215	4	H	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.e. 12/ 150-152g
	5	H	H	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.e. 12 174-175g
220	6	H	H	1	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	p.e. 0,1/ 166-169g
	7	H	H	1	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.e. 12/ 161-163g
	8	H	H	1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	HCl F. = 240g
225	9	p -Cl	H	1	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.e. 12/ 186-188g HCl F. = 218-220
230	10	p -CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p.e. 12/ 167-169g
	11	H	H	1	CH ₃	CH ₂ -CH CH ₂	CH ₃	CH ₃	p.e. 12/ 163-67g
	12	H	H	1	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	p.e. 12/ 144-147g HCl F. = 179-181g



256603

Ejemplo Nº	R ₃	R ₄	n	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	Propiedades
240	13	O-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 171-173º C HCl F. = 160º C
	14	H	H	1	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 162-164º C
	15	H	H	2	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 177-179º C
	16	p-Cl	H	1	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 187-188º C
	17	p-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ p.e. ₁₅ / 205-208º C
245	18	H	H	2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 165-168º C HCl F. = 123-124º C
	19	H	H	1	CH ₃	CH ₃		p.e. ₂₀ / 192-194º C HCl F. = 206-208º C
250	20	p-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃		p.e. _{0,3} / 168-170º C HCl F. = 215-217º C
	21	p-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃		p.e. ₂₀ / 210-215º C
	22	m-CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 165-168º C
255	23	H	H	1	CH ₃	CH ₃		p.e. ₂₀ / 200-203º C
	24	p-Cl	H	1	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 175-177º C
	25	p-Br	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ p.e. _{0,5} / 156-160º C
	26	m-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ p.e. ₁₂ / 183-183º C

- // -

256603



260

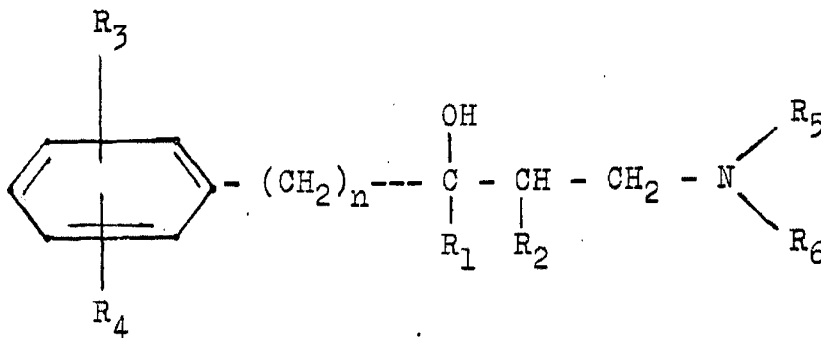
Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Alemani el 21 de Marzo de 1959, bajo el número T 16 442 IVb/12 qu y el 2 de Mayo de 1959, bajo el número T 16 720 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie dad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

265

1). Procedimiento para la obtención de carbinoles sustituidos bá sicamente de la fórmula general

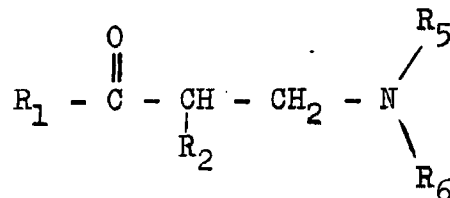
270



275

donde representan R₁ un resto alquilo de bajo peso molecular, R₂ hidrógeno, un resto alquilo de bajo peso molecular, un resto ari lo o aralquilo eventualmente sustituido, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, un resto alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, halógeno o un grupo amino terciario, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o distintos, representan hi drógeno o un resto de bajo peso molecular, pudiendo también R₅ y R₆, juntamente con el átomo de nitrógeno, formar un anillo de pirrolidina, de piperidina o de morfolina, y donde n representa la cifra 1 o 2, así como de sus racematos y de sus componentes ópticamente activos y/o sus sales ácidas de adición, caracteriza do por transformarse cetonas de la fórmula general

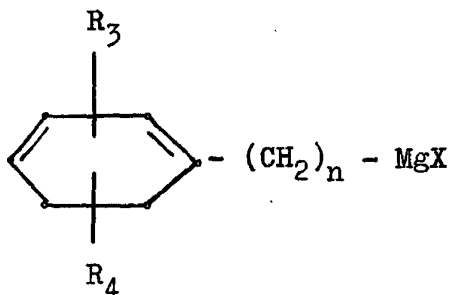
285



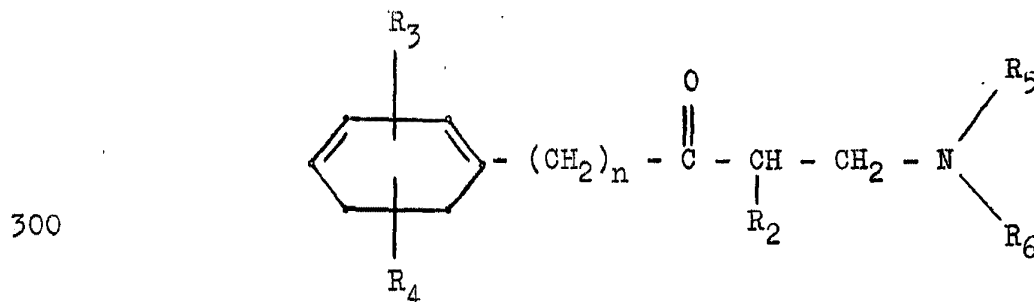
256603



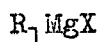
290 donde R₁, R₂, R₅ y R₆ tienen el significado anterior, con compuestos de Grignard de la fórmula



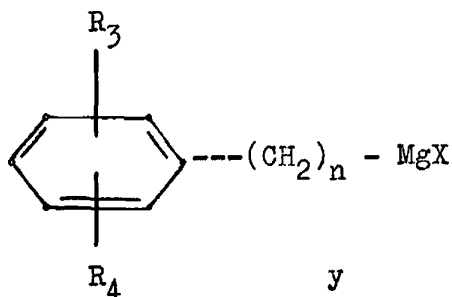
295 donde R₃, R₄ y n tienen el significado anterior y X representa un átomo de halógeno, o por transformarse cetonas de la fórmula general



300 donde R₂ a R₆ y n tienen el significado anterior, con compuestos de Grignard de la fórmula



305 donde R₁ y X tienen el significado anterior, o por transformarse simultáneamente o en sucesión cualesquiera con 2 compuestos de Grignard de la fórmula



310

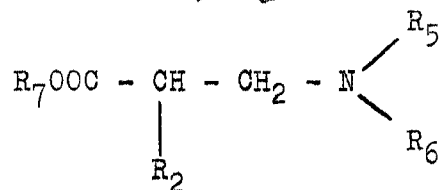


donde R₁, R₃, R₄ y X tienen el significado anterior, ésteres de ácido propiónico básicamente sustituidos de la fórmula

- 13 -



315



256603

320

en la cual R_2 , R_5 , y R_6 tienen el significado anteriormente indi
 cado y R_7 representa un resto alquilo de bajo peso molecular,
 transformándose eventualmente los compuestos obtenidos en sus
 racematos y respectivamente en sus componentes ópticamente acti
 vos y/o en sus sales ácidas de adición.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por
 realizarse la transformación a temperaturas entre 0° y 100° en di
 solventes orgánicos anhidros.

325

3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracteri
 zado por realizarse la transformación enfriando con hielo y com
 pletarse a continuación la reacción a temperatura elevada, pre
 feriblemente a la temperatura de ebullición del disolvente em
 pleado.

330

4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracteri
 zado por emplearse como disolvente éster, benzol, tetrahidrofu
 rano o mezclas de dichos disolventes.

335

5). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 4), caracteriza
 do por emplearse por cada mol de cetona 1 - 3 moles del corres
 pondiente compuesto de Grignard.

6). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 4), caracteri
 zado por el hecho de emplearse por cada mol de éster básico de
 ácido propiónico 1 - 3 moles de los dos compuestos de Grignard.

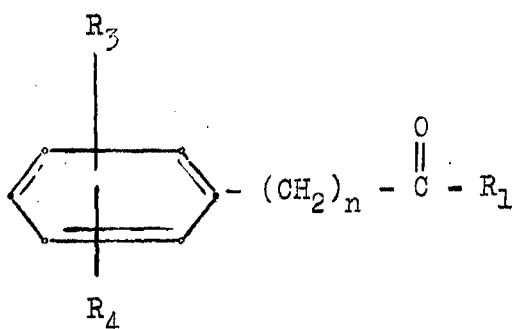
340

7). Procedimiento para la obtención de carbinoles sustituidos bá
 sicamente, variante del procedimiento de la reivindicación 1), pa
 ra la obtención de los compuestos de la fórmula general indicada,
 caracterizada por el hecho de condensarse cetonas de la fórmula
 general



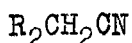
256603

345



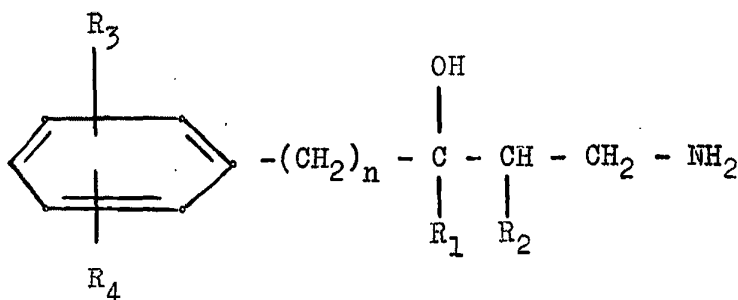
donde R_1 , R_3 , R_4 y n tienen el significado anteriormente indicado, con nitrilos de la fórmula

350



en presencia de medios básicos de condensación, reducirse los oxinitrilos formados a las aminas primarias de la fórmula

355



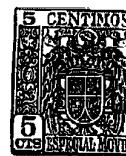
donde R_1 , R_4 y n tienen el significado anteriormente indicado, y a continuación alquilarse y respectivamente transformarse en los correspondientes compuestos heterocíclicos, cuando tenga que obtenerse compuestos en los cuales uno cuando menos de los restos R_5 y R_6 tiene el significado indicado anteriormente, excepto hidrógeno, y transformarse eventualmente los compuestos obtenidos en sus componentes ópticamente activos y/o en sus sales ácidas de adición.

365

8). Procedimiento según la reivindicación 7), caracterizado por el hecho de verificarse la condensación del nitrilo con la cetona en un disolvente orgánico inerte.

370

9). Procedimiento según las reivindicaciones 7) y 8), caracterizado por emplearse como medio básico de condensación amida sódica o hidruro sódico.



256603

10). Procedimiento según la reivindicación 7), caracterizado por emplearse como método de reducción la hidrogenación catalítica.

375

11). Procedimiento según las reivindicaciones 7) y 10), caracterizado por verificarse la hidrogenación de los oxinitrilos en presencia de níquel de Raney a temperaturas comprendidas entre 50° y 100° C y a presiones comprendidas entre 50 y 150 atmósferas.

12). Procedimiento según las reivindicaciones 7) a 11), caracterizado por realizarse la alquilación de las aminas primarias mediante halogenuros alquílicos o sulfatos dialquílicos.

380

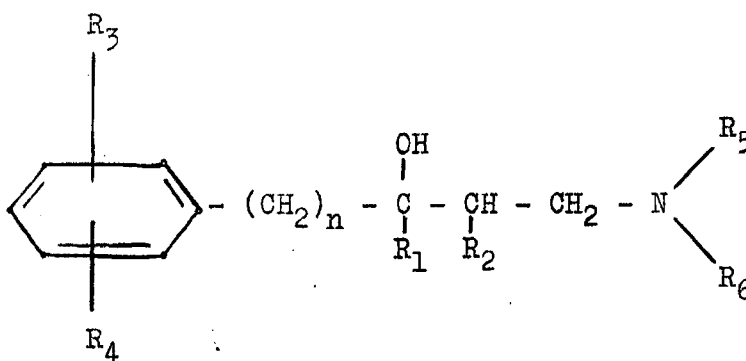
13). Procedimiento según las reivindicaciones 7) a 11), caracterizado por metilarse las aminas primarias mediante ácido fórmico y formaldehído.

385

14). Procedimiento según las reivindicaciones 6) a 11), caracterizado por transformarse con dihalógenobutano o dihalógenopentano en los correspondientes derivados de pirrolidina o de piperidina.

15). Procedimiento para la obtención de carbinoles sustituidos básicamente de la fórmula general

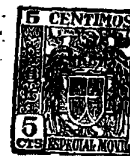
390



395

donde representan R₁ un resto alquilo de bajo peso molecular, R₂ hidrógeno, un resto alquilo de bajo peso molecular, un resto alquilo o aralquilo eventualmente sustituido, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno, un resto alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, halógeno o un grupo amino terciario, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno o un resto alquilo de bajo peso molecular, pudiendo R₅ y R₆ formar también, juntamente

400



256603

con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina, de piperidina o de morfolina, y donde n representa la cifra 1 o 2, así como sus racematos, sus componentes ópticamente activos y las sales ácidas de adición de los mismos.

405

16). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CARBINOLES SUSTITUIDOS BA
SICAMENTE.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 17 de Marzo de 1.960

Bauer