



~~267268~~

267278

CERTIFICADO DE ADICION

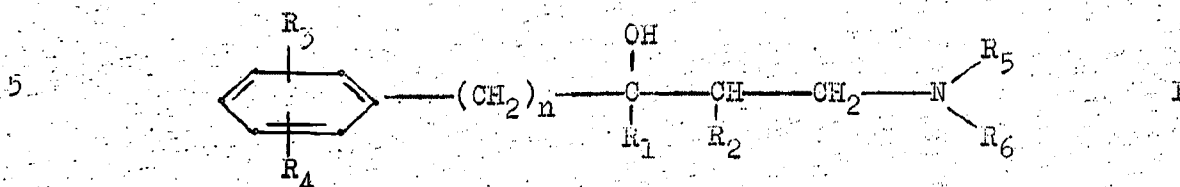
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por: "PERFECCIONAMIENTOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 256.603" por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CARBINOLAS SUSTITUIDOS BASICAMENTE".

=====

Memoria Descriptiva

En la Patente principal nº 256.603 se describe la obtención de carbinolas terapéuticamente valiosos, sustituidos básicamente, de la fórmula

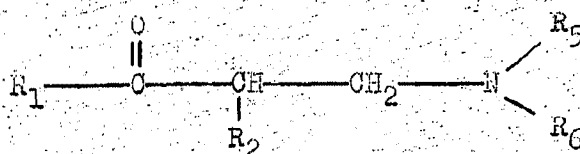


- donde representan R_1 un resto alquilo de bajo peso molecular, R_2 un átomo de hidrógeno, un resto alquilo de bajo peso molecular, un resto de arilo o aralquilo eventualmente sustituido, R_3

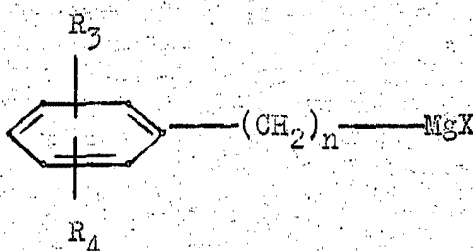


267278

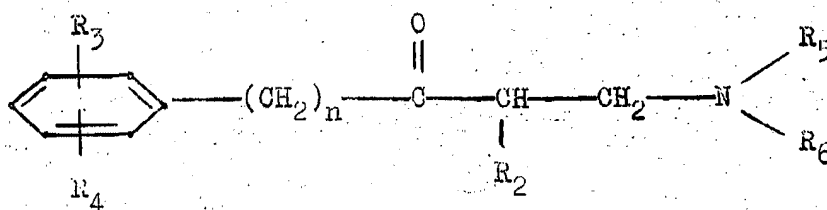
10 y R₄, que pueden ser iguales o distintos, un átomo de hidrógeno, un resto alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, halógeno o un grupo amino terciario, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno o un resto alquilo de bajo peso molecular, pudiendo R₅ y R₆ también formar, juntamente con el átomo de nitrógeno,
 15 un anillo de pirrolidina o de piperidina, y donde n representa la cifra 1 o 2 - por transformación de cetonas de la fórmula general



20 con compuestos de Grignard de la fórmula general



25 y respectivamente por transformación de cetonas de la fórmula general



30 con compuestos de Grignard de la fórmula R₁MgX. En estas fórmulas, R₁ a R₆ tienen los significados anteriormente indicados y X es un átomo de halógeno.

Los compuestos obtenidos según la invención constituyen valiosos medios contra la tos, cuya eficacia es del orden de intensidad de la codeína. Sin embargo, no poseen eficacia alguna analgésica digna de mención (lo que no deja de ser sorprendente) y no revelan los conocidos y desagradables efectos secundarios

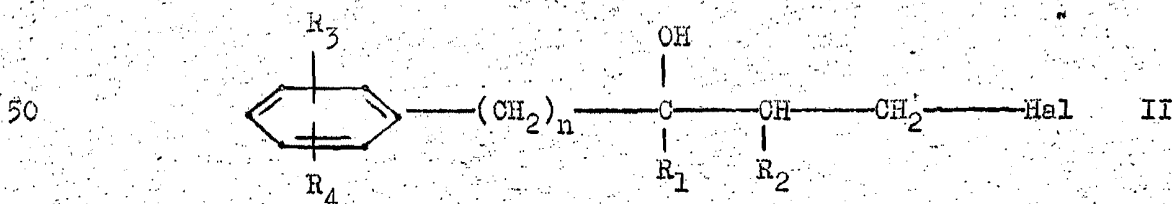
35



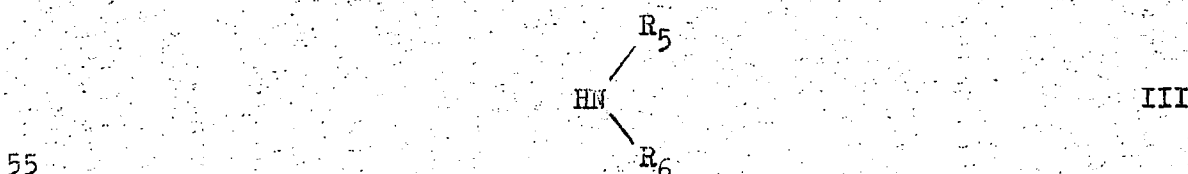
287278

de la codeína. De manera sorprendente e imprevisible, son superiores también a conocidos compuestos de estructura comparable, por ejemplo al 1,2-difenil-3-metil-4-dimetilamino-butanol-(2) [J. Am. Chem. Soc., Tomo 75, pág. 4.458 (1953)]⁷, o el 1,2-difenil-4-dimetil-amino-butanol-(2) [Helv., Tomo 33, pág. 1.194 (1950)]⁷, ya que estos conocidos compuestos no revelan absolutamente efecto alguno contra la tos.

Ahora bien, se ha comprobado que estos carbinoles básicos de la fórmula general I, indicada anteriormente, pueden ser obtenidos también por transformación de beta-halógenocarbinoles de la fórmula



con aminas de la fórmula



En estas fórmulas, los restos R₁ a R₆ y n tienen el significado mencionado al principio y Hal representa un átomo de halógeno.

La transformación se verifica a temperaturas elevadas, y preferiblemente a temperaturas superiores a 100° C., en presencia de un medio antihidrácido de halógeno. Convenientemente, se trabaja en un disolvente inerte, como benzol, toluol, etanol, dimetilformamida, etc. Si la amina de la fórmula $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_5 \\ \diagdown \text{R}_6 \end{array}$ empleada o el



287278

65

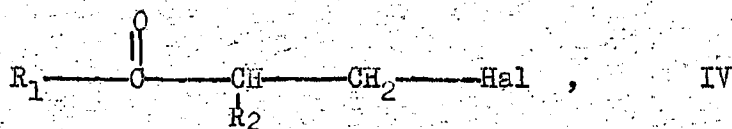
disolvente utilizado poseen un punto de ebullición muy inferior a 100° C., es recomendable el empleo de presión. Como medio antiácido pueden emplearse bases inorgánicas como hidróxidos alcalinos, amidas alcalinas o alcoholatos alcalinos, bases orgánicas terciarias como trietilamina, tributilamina o piridina, o también un exceso de la amina empleada de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$. Esta amina puede ser empleada simultáneamente como medio antiácido y como disolvente, lo cual es particularmente ventajoso cuando la amina tiene un punto de ebullición que se encuentra en el campo de la temperatura de reacción más favorable, es decir preferiblemente por encima de los 100° C.

75

La base es aislada de manera conocida de la mezcla de reacción, efectuándose de la mejor manera la purificación del producto en bruto por destilación fraccionada en el vacío. Las bases obtenidas pueden ser transformadas de manera conocida en sus sales ácidas de adición.

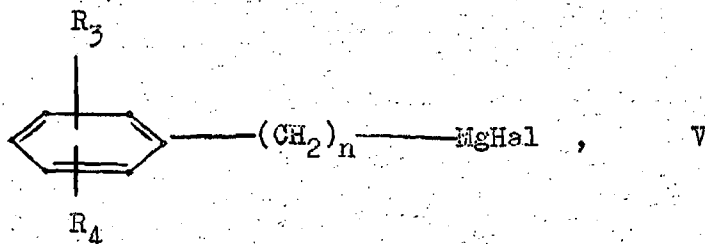
80

Los beta-halógenocarbinoles de la fórmula II pueden ser obtenidos de manera en sí conocida partiendo de beta-halógenocetonas de la fórmula



donde R₁, R₂ y Hal tienen el significado anteriormente indicado, por transformación con compuestos de Grignard de la fórmula

85



donde R₃, R₄, n y Hal tienen el significado anteriormente indicado

267278



90 do; por ejemplo, a una solución de Grignard del bencilhalógeno
ro sustituido de manera correspondiente en éter se le añade a
gotas, en las condiciones corrientes para una reacción de Grig
95nard, una solución en éter de la beta-halógenocetona de la fó
mula IV, después de lo cual se descompone de manera corriente
el compuesto de Grignard que se ha formado. Previo aislamiento
y destilación, se obtiene el beta-halógenocarbinol deseado con
un rendimiento medio del 80% de la teoría.

A su vez, las beta-halógenocetona de la fórmula IV pueden
ser obtenidas de manera conocida por la literatura, por ejemplo.
100 según Decombe, C.r. 202, 1687 (1936), Catch, J. Chem. Soc. 1948,
278, o McMahon, J. Am. Chem. Soc, 70, 2971 (1948).

Dentro de los límites de la presente solicitud no se reivin
dica la obtención de los beta-halógenocarbinoles de la fórmula
II.

105 Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detallada
mente la invención.

Ejemplo 1

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

Se calienta durante 3 horas, con reflujo, una mezcla de
110 24,7 g de 1-p-clorofenil-2,3-dimetil-4-cloro-butanol-(2) y 21,3
g de piperidina. Se añaden al producto de reacción obtenido,
una vez enfriado, 20 ml de agua y se agota a fondo con éter.
Después del secado, se concentran los extractos etéricos reuni
dos y se destila fraccionadamente el residuo. Se obtiene un acei
115 te incoloro de p.e._{0,3} = 168 - 170° C. Rendimiento: 70%. Clorhidra
to P. = 220 - 221° C.

El 1-p-clorofenil-2,3-dimetil-4-cloro-butanol-(2) empleado
como materia prima es obtenido de la siguiente manera; A una solu



267278

120 ción de 5/10 mol de bromuro de magnesio p-cloro-bencílico en 300 ml de éter, se le añade a gotas, enfriando y removiendo, una solución de 4/10 mol de 3-metil-4-cloro-butanol-(2) [obtenido según Decombe, C.R. 202, 1687 (1936), Catch, J.Chem.Soc. 1948, 278, McMahon, J.Am.Chem.Soc. 70, 2971 (1948)] en 100 ml de éter. Una vez concluida la adición a gotas, se descompone inmediatamente con ácido sulfúrico y hielo el compuesto de Grignard, se concentra la fase etérica y se destila. El rendimiento es de un 80 % aproximadamente de la teoría.

Ejemplo 2

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

130 A una solución de 19 g de metilamina en 75 ml de etanol se le añaden 24,7 g de 1-p-clorofenil-2,3-dimetil-4-clorobutanol-(2) y se calienta la mezcla durante 5 horas a 130^o C. en tubo cerrado. Se acidifica y agota con éter el residuo obtenido después de la concentración en el vacío y se tira la fase etérica. Se regula sobre alcalinidad la solución y se agota a fondo con éter. 135 Después de la concentración de los extractos etéricos secados reunidos, se somete el residuo oleoso a una destilación fraccionada y se obtiene así, con un rendimiento del 70 %, el aminoalcohol deseado en forma de aceite incoloro de p.e._{0,05} = 138^o C. Clorhidrato F. = 169^o C. 140

Por el procedimiento de los anteriores ejemplos, se obtuvieron también los compuestos siguientes;

267278

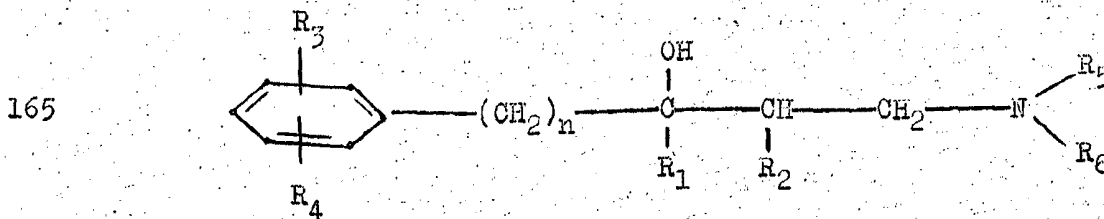


Ejemplo nº	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	Propiedades
145 3	p-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Kp ₁₂ /179-182º HCl F. = 168º
4	p-Cl	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-H	Kp _{0,75} /152º
5	o-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Kp ₁₂ /171-173º HCl F. = 160º
150 6	m-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Kp ₁₂ /165-168º
7	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Kp ₁₂ /162-164º
8	H	H	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$		Kp ₂₀ /192-194º HCl F. = 206-208º

155 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 12 de Mayo de 1.960, bajo el número T 18 364 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

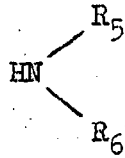
REIVINDICACIONES

160 1). Perfeccionamientos en el objeto de la Patente principal nº 256.603, por: Procedimiento para la obtención de carbinoles sustituidos básicamente de la fórmula general





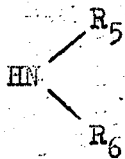
195



267278

3). Perfeccionamiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado por emplearse simultáneamente como medio antiácido y disolvente la amina de la fórmula

200



4). PERFECCIONAMIENTOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUMERO 256.603 por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CARBINO LOS SUSTITUIDOS BASICAMENTE.

205

Esta memoria consta de 9 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Bauer