



283402

283402

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CETONAS BASICAS".

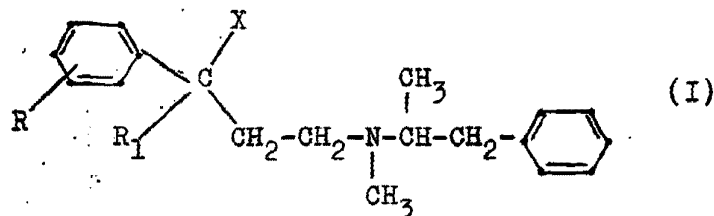
Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de cetonas básicas que se caracterizan por favorables efectos fisiológicos, especialmente sobre el corazón y el sistema circulatorio y que pueden emplearse como agentes dilatadores de los vasos coronarios. El invento se refiere además a un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos con acción sobre el corazón y el sistema circulatorio, preparados que contienen las cetonas básicas como componentes activos.

Se ha descubierto que se obtienen cetonas básicas con acción fisiológica, no conocidas hasta ahora, si

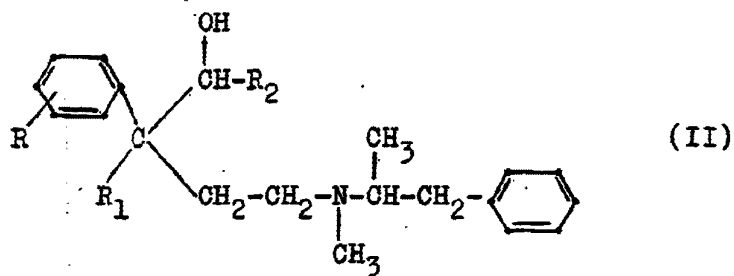
283402

a) Un compuesto de la fórmula general I

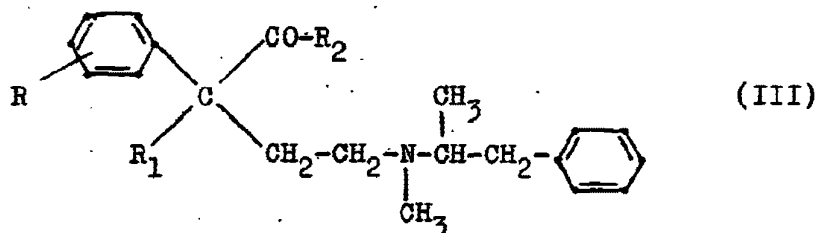


donde X significa un grupo nitrilo, carboxi, carbalcoxi o de cloruro de ácido, por reacción con un compuesto de metal-alcoholo, preferiblemente con un halogenuro de alcohol-magnesio o con litio-alcoholo, teniendo el grupo alcoholo a lo sumo 4 átomos de carbono, o si

20 b) Un compuesto de la fórmula general II



se transforma por oxidación del grupo alcohólico en un compuesto de la fórmula general III



35 donde R significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con cuatro átomos de carbono como máximo, R₁ significa un radical fenilo sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alcoholo o alcoxi con 4 átomos de carbono como máximo, o un radical de hidrocarburo alifático con 4 átomos de carbono como máximo y R₂ significa un grupo alcoholo con 4 átomos de carbono como máximo.



283402

Para la obtención de los productos del procedimiento de acuerdo con el invento puede hacerse uso, en principio, de todos los métodos que, en general, son conocidos para la preparación de cetonas básicas de constitución comparable. Ventajosamente, se parte de nitrilos de la fórmula general I en la cual X significa en este caso el grupo CN. Los nitrilos utilizados como materiales de partida pueden obtenerse de acuerdo con las indicaciones contenidas en Liebigs Ann.d. Chem. 561, (1948), páginas 52 y siguientes o en la memoria de la patente alemana nº 1.100.031, a partir de derivados de difenil acetónitrilo o de alcoholbencilcianuros con bases halógeno-sustituídas. Como ejemplos citaremos:

1-fenil-1-(4'-cloro-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-fenil-1-(4'-tolil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-fenil-1-(4'-metoxi-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-fenil-1-(4'-fluoro-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-fenil-1-(4'-bromo-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-(4'-tolil)-1-(4"-metoxi-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-(4'-tolil)-1-(4"-fluoro-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1-(4'-tolil)-1-(4"-bromofenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1,1-di-(4'-cloro-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1,1-di-(4'-tolil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, 1,1-di-(4'-metoxi-fenil)-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-propano, así como los correspondientes compuestos sustituidos en posiciones 2 y 3 de los anillos fenílicos. Entran en consideración además:

1-metil-1-fenil-1-cian-3- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-ami



283402

70 no7-propano, 1-etil-1-fenil-1-cian-3- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino7-propano, 1-propil-1-fenil-1-cian-3- \overline{N} -metil-N-(3"-fe
75 nil-propil-(2"))-amino7-propano, 1-isopropil-1-fenil-1-cian-3- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino7-propano, 1-butil-1-fenil-1-cian-3- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino7-propano, 1-isobu
til-1-fenil-1-cian-3- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino7-propano, 1-butilo sec.-1-fenil-1-cian-3- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino7-propano.

Los nitrilos de la fórmula general I se hacen reaccionar con compuestos de metal-alcoholo, preferiblemente con halogenuros de alcohol-magnesio. Adecuadamente se trabaja en un disolvente indife
80 rente, por ejemplo éter, benceno, tolueno, xileno. Después de poner en contacto los componentes de la reacción, la mezcla de reac
ción se calienta adecuadamente durante algunas horas a reflujo. En esta transformación se producen primero los correspondientes com
85 puestos de cetimino que, en principio, después de descomponer la mezcla de reacción con agua, pueden ser aislados, por ejemplo, por extracción con éter y separación de los compuestos básicos de ceti
mino desde la solución etérea; sin embargo, en general, se seguirán tratando sin aislarlos. Para ello, la mezcla de reacción se calien
90 ta durante varias horas con un exceso de ácido diluido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Los compuestos de cetimi
no se hidrolizan con ello a los productos del procedimiento de la fórmula general III. El tratamiento de los productos del procedi
miento desde la solución ácido acuosa se realiza de la manera usual, preferiblemente como se describe en los ejemplos.

De acuerdo con el procedimiento según el invento, en lugar de
95 los nitrilos pueden hacerse reaccionar también los ésteres de ácido carboxílico de la fórmula general I, en la cual X significa en



283402

este caso un grupo carbalooxi preferiblemente con desde 1 a 4 átomos de C en el grupo alcoholilo, con metal-alcoholilos, preferiblemente con halogenuros de alcoholil-magnesio. Se obtienen entonces las cetonas básicas de la fórmula general III. Los ésteres de ácido carboxílico empleados aquí como materiales de partida, pueden prepararse, por ejemplo, según Liebigs Ann. 561, (1948) página 76, por aminoalcoholilación de los correspondientes ésteres de ácido difenilacético o por saponificación de los nitrilos antes descritos con ácidos energicos y esterificación subsiguiente de los ácidos carboxílicos obtenidos. Como tales ésteres de ácido carboxílico entran en consideración, por ejemplo, ésteres alcoholílicos de ácido carboxílico, tales como los ésteres metílico, etílico, propílico o butílico, que resultan de la citada enumeración de los cianuros cuando, en lugar de "cian" se emplean "carbometoxi (carboetoxi, carbopropoxi, carbobutoxi)".

En lugar de los ésteres de ácido carboxílico de la fórmula general I, también pueden hacerse reaccionar los cloruros de ácido o los ácidos correspondientes, estos últimos, preferiblemente, como sales alcalinas, con metal-alcoholilos.

Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento se emplean ventajosamente, en lugar de los halogenuros de alcoholil-magnesio, también compuestos de litio-alcoholilo. Entran en consideración litio-metilo, litio-etilo, litio-propilo así como litio-butilo, los cuales se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula general I. También en este caso se opera de preferencia en disolventes orgánicos indiferentes, como éter, benceno o tolueno. La solución del compuesto de litio-alcoholilo se añade a la solución de un compuesto de la fórmula general I, después de lo cual, por lo común, la reacción se inicia espontáneamente. A continuación, la mezcla de reacción es tratada con agua, con lo que los compuestos metá



283402

licos que se producen como intermedios son hidrolizados a los productos finales, los cuales se aislan como se describe.

130 Cuando se emplean nitrilos, la saponificación ya descrita del compuesto cetimino correspondiente que se produce como intermedio se realiza -con o sin su aislamiento- a continuación.

Según el modo de reacción b) del procedimiento de acuerdo con el invento, se deshidrogenan a cetonas alcoholes secundarios de la fórmula general II.

135 Como materiales de partida pueden emplearse, por ejemplo los siguientes:

1- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-3-fenil-3-metil-4-hidroxi-pentano.

140 1- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-3-fenil-3-metil-4-hidroxi-hexano.

1- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-fenil-3-metil-4-hidroxi-heptano.

1- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-3-fenil-3-metil-4-hidroxi-octano.

145 así como los 4-hidroxi-pentanos, -hexanos, -heptanos y -octanos que en la posición 3 están sustituidos de acuerdo con la significación de R y R₁. Estos alcoholes pueden obtenerse, por ejemplo, por la reacción de halogenuros de alcohol-magnesio con aldehidos de la fórmula general I en la cual X representa el grupo aldehido; a su vez, 150 los aldehidos pueden prepararse por hidrogenación catalítica de correspondientes cloruros de ácido carboxílico según Rosemund (véase Liebigs Ann. der Chemie 561, página 75) o por la reducción de los correspondientes nitrilos con hidruro de litio y aluminio (véase J. Am. Chem. Soc. 73, página 3534).

155 La deshidrogenación de los alcoholes para obtener los productos del procedimiento puede realizarse en principio con todos los



283402

agentes de oxidación conocidos para este fin, convenientemente en disolventes apropiados. Como agentes de oxidación citaremos a manera de ejemplo: ácido crómico, permanganato potásico y dióxido de selenio. Como disolventes se emplean, por ejemplo, ácido acético, anhídrido de ácido acético, benceno, acetonitrilo, eventualmente en presencia de agua. La reacción se lleva a cabo por lo general con calentamiento o con ebullición a reflujo; el aislamiento se realiza por separación de los reactivos orgánicos respecto de los inorgánicos, por ejemplo, agitando con éter o cloroformo.

Los productos del procedimiento pueden transformarse en las sales correspondientes con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos inorgánicos entran en consideración, por ejemplo: hidrácidos, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y, además, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico. Como ácidos orgánicos citaremos a manera de ejemplo: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico, oxietanosulfónico y ácido etilendiaminatetraacético.

Los productos del procedimiento muestran, junto a una toxicidad relativamente escasa, acciones extremadamente favorables sobre el corazón y el sistema circulatorio. Así, por ejemplo, la administración de 4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino $\overline{7}$ -hexanona-(3) o de 4-fenil-4-(4'-clorofenil)-6- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino $\overline{7}$ -hexanona(3) en el corazón aislado del cobayo según Langendorff después de una sola inyección de $2,5\gamma = 2,5$ microgramos, conduce a un aumento del riego coronario de 80-100%, al paso que el ritmo cardíaco y la contracción no son influenciados:

La Dosis letalis en el ratón asciende, con aplicación intravenosa de 4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-



283402

amino-7-hexanona-(3) o de 4-fenil-4-(4'-clorofenil)-6- \sqrt{N} -metil-N-(3"-
fenil-propil-(2"))-amino-7-hexanona-(3), a 40 mg/kg. Los productos
del procedimiento, por consiguiente, actúan dilatando los vasos co-
ronarios ya a dosis tan pequeñas que su toxicidad prácticamente no
190 ha de tomarse en consideración.

Los productos de procedimiento, pueden aplicarse por vía paren-
teral o por vía oral, como tales o en forma de sus sales, eventual-
mente también en mezcla con excipientes farmacéuticos usuales. En
195 el caso de la aplicación oral entran en consideración como formas
de administración preferiblemente las tabletas o grageas en las cua-
les los productos del procedimiento están mezclados, en calidad de
sustancias activas, con los excipientes usuales, tales como lacto-
sa, almidón, goma tragacanto y estearato de magnesio.

200 Como dosis individuales se administran de 2 a 20 mg de acuerdo
con las condiciones de cada caso.

Ejemplo 1

4-fenil-4(4'-tolil)-6- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil(2"))-7-amino-hexa-
nona-(3)

205 21 g de 2- \sqrt{N} -(3'-fenil-propil-(2'))-N-metil-amino-7-1-cloreta-
no, preparado de modo análogo a las indicaciones contenidas en el
ejemplo 6 de la patente de Estados Unidos n.º 2.597.248 para el co-
rrespondiente compuesto N-etílico y 20,7 g de 4-tolil-fenil-aceto-
nitrilo (véase Compt. rend. 197, (1933) página 770) se disuelven
210 en 200 c.c. de benceno y, agitando, se les añaden en porciones, 4,5
g. de sodamida. La mezcla de reacción se hierve durante 3 horas a
reflujo y, después de enfriar, se le añade lentamente agua hasta que
se formen dos capas transparentes. La solución bencénica separada
se lava con agua. Después de secar y de expulsar el benceno por deg-
215 tilación se obtienen 35,9 g de 1-fenil-2- \sqrt{N} -metil-N-1'-fenil-1'-(4"-
tolil)-1'-cian-propil-(3')-7-amino-propano en forma de aceite de co

283402



lor pardo claro.

Esta sustancia se disuelve en 150 c.c. de tolueno y se vierte a gotas sobre una solución de Grignard, obtenida a partir de 4,8 g de magnesio y 25 g de bromuro de etilo en 100 c.c. de éter. El éter se expulsa por destilación desde la mezcla de reacción y la solución toluénica que queda se calienta durante 5 horas a reflujo, depositándose gradualmente un precipitado de color verde gris (compuesto magnésico de la cetimina correspondiente). La mezcla de reacción se añade a 300 c.c. de ácido clorhídrico 2 N; la mezcla se calienta durante tres horas sobre el baño de vapor. Después de enfriar, se añade éter a la mezcla, que está presente en dos capas, con lo cual se deposita una tercera capa. La capa central, que contiene el deseado clorhidrato, se separa, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con éter. Después de secar y de expulsar el éter por destilación, quedan 17,5 g de un aceite espeso de color pardo claro. Después de la destilación se obtienen 14 g de 4-fenil-4-(4'-tolil)-6-N-metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-7-amino-hexanona-(3) de punto de ebullición 0,05 185-200^o C en forma de aceite de color pardo claro.

Con la cantidad calculada de ácido aminesulfónico en la correspondiente cantidad de agua se obtiene, por ejemplo, una solución acuosa transparente neutra al 10% del aminosulfonato de la base citada.

Ejemplo 2

4-fenil-4-butilo-sec.-6-N-metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-7-hexanona-(3).

De acuerdo con las indicaciones dadas en el ejemplo 1 se obtienen 39 g de 1-fenil-2-N-metil-N-(3'-metil-4'-fenil-4'-cianhexil-(6'))-amino-7-propano de punto de ebullición 0,12 188 a 191^o C, a partir de 25 g de 4-fenil-β-metil-valeronitrilo (preparado a partir de cianuro de bencilo y bromuro de butilo sec.), 30 g



283402

de 2- \overline{N} -(3'-fenil-propil-(2'))-N-metil-amino-1-cloretano y 6,5 g de sodamida.

250 La transformación del nitrilo así obtenido en la cetona correspondiente se realiza por medio de bromuro de etil-magnesio (preparado a partir de 5,5 g de magnesio y 30 g de bromoetilo) de la forma indicada en el Ejemplo 1. Se obtienen 22,7 g de 4-fenil-4-butilo sec.-6- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-7-hexanona-(3) de punto de ebullición 0,01 155 a 161° C.

255 El aminosulfanato de esta base puede obtenerse a partir de las cantidades equivalentes de ácido y base; se forman soluciones acuosas transparentes y neutras (por ejemplo, al 10%)

Ejemplo 3

260 4-fenil-4-(4'-cloro-fenil)-6- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-7-hexanona-(3)

A partir de 32,5 g de 4-clorofenil-fenil-acetonitrilo y 30 g de 2- \overline{N} -(3'-fenil-propil(2'))-N-metil-amino-1-cloretano, se obtienen, de la forma descrita en el ejemplo 1, 56 g de 1-fenil-2- \overline{N} -metil-N-(1'-fenil-1'-(4"-clorofenil)-1'-cian-propil-(3'))-amino-7-propano bruto que, para su depuración -disuelto en acetona- recibe la adición de ácido oxálico, obteniéndose el oxalato cristalizado de la base después de la adición de éter. Después de transformar el oxalato aislado en la base se obtienen 46,5 g del citado nitrilo a partir del cual, de la forma indicada en el ejemplo 1, con bromuro de etil-magnesio (preparado a partir de 6 g de magnesio y 33 g de bromuro de etilo) se obtienen 20,2 g de 4-fenil-4-(4'-cloro-fenil)-6- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino-7-hexanona-(3) en forma de aceite de punto de ebullición 0,05 208 a 211° C. El maleato correspondiente funde a 138 - 139° C después de recristalizar desde acetato de etilo.

275

Ejemplo 4



283402

4-fenil-4-etil-6- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2''))-amino-7-hexanona-
(3).

De acuerdo con las indicaciones dadas en el ejemplo 1, se obtie
280 nen 21,9 g de 1-fenil-2- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-3'-cian-pentil-(5'))-
amino-7-propano de punto de ebullición $0,05$ 173 a 176 \pm C, a partir de
14,5 g de cianuro de etilbencilo y 21,1 g de 2- \overline{N} -(3'-fenil-propil-
(2'))-N-metil-amino-7-1-cloretano.

21,9 g de este nitrilo se transforman en 18 g de 4-fenil-4-
285 etil-6- \overline{N} -metil-N-(3'-fenil-propil-(2'))-amino-7-hexanona-(3), en for
ma de aceite incoloro de punto de ebullición $0,01$ 165 a 168 \pm C, por
la acción de bromuro de etil-magnesio (preparado a partir de 2,5 g
de magnesio y 12,5 g de bromuro de etilo) de acuerdo con las indica
ciones del ejemplo 1.

290 Con la cantidad equivalente de ácido aminosulfónico en agua se
obtiene una solución acuosa transparente y neutra (por ejemplo, al
10%).

Ejemplo 5

4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3''-fenil-propil-(2''))-amino-7-hexa
295 nona-(3).

10 g de 4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3''-fenil-propil-
(2''))-amino-7-hexanol-(3) se disuelven en 200 c.c. de ácido acético
glacial y se calientan sobre el baño de vapor. Después de la adición
de una solución de 2,5 g de anhídrido de ácido crómico en 10 c.c. de
300 ácido acético glacial y 6 c.c. de agua, aparece una coloración verde.
Después de reposo durante la noche, la mezcla de reacción es concen
trada bajo presión disminuída, se añade agua al residuo y se alcali
niza con lejía sódica 2N. Después de extracción con éter, la solución
eterea se seca y se concentra. El residuo se destila. Se obtienen 7,8
305 g de 4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3''-fenil-propil-(2''))-amino-7-
hexanona-(3) de punto de ebullición $0,05$ 180 a 195 \pm C.



283402

Los espectros ultra-rojos de los preparados obtenidos según el Ejemplo 1 así como según el Ejemplo 5 son idénticos.

Ejemplo 6

310

3-fenil-3-(4'-fluor-fenil)-5- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino $\sqrt{7}$ -pentanona-(2).

De acuerdo con las indicaciones dadas en el Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 38,5 g de (4-fluoro-fenil)-fenil-acetonitrilo (preparado a partir de cianuro de bencilo y 4-fluoro-benceno) y 38,5 g de 2- \sqrt{N} -(3'-fenil-propil-(2'))-N-metil-amino $\sqrt{7}$ -1-cloretano, 63,5 g de 1-fenil-2- \sqrt{N} -metil-N-(1'-fenil-1'-(4"-fluoro-fenil)-1'-cian-propil-(3'))-amino $\sqrt{7}$ -propano, de punto de ebullición $0,1$ 218 a 222 \pm C.

315

50 g de este compuesto se transforman en 39,7 g de 3-fenil-3-(4'-fluoro-fenil)-5- \sqrt{N} -metil-N-(3"-fenil-propil(2"))-amino $\sqrt{7}$ -pentanona-(2) en forma de aceite con punto de ebullición $0,01$ 195 a 197 \pm C, con yoduro de metil-magnesio (preparado a partir de 4 g de magnesio y 29 g de yoduro de metilo). El maleato correspondiente funde a 135 - 136 \pm C.

320

Ejemplo 7

325

4-(4'-tolil)-4-(4"-cloro-fenil)-6- \sqrt{N} -metil-N-(3'''-fenil-propil(2'''))-amino $\sqrt{7}$ -hexanona-(3).

De acuerdo con las indicaciones dadas en el Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 24,1 g de 4-tolil-4-(cloro-fenil)-acetonitrilo (preparado a partir de cianuro de 4-cloro-bencilo y tolueno) y 21,1 g de 2- \sqrt{N} -(3'-fenil-propil-(2'))-N-metil-amino $\sqrt{7}$ -1-cloretano, 35,4 g de 1-fenil-2- \sqrt{N} -metil-N-(1'-(4"-tolil)-1'-(4'''-cloro-fenil)-1'-cian-propil-(3'))-amino $\sqrt{7}$ -propano en forma de aceite espeso de punto de ebullición $0,1$ 235 a 237 \pm C.

330

35,4 g de este compuesto se transforman, de acuerdo con el Ejemplo 1, con bromuro de etil-magnesio (obtenido a partir de 3,1 g de magnesio y 17 g de bromuro de etilo) en 13 g de 4-(4'-tolil)-4-(4"-

335



283402

cloro-fenil)-6- \sqrt{N} -metil-N-(3'''-fenil-propil-(2'''))-amino-7-hexano-
na-(3) en forma de aceite. El correspondiente maleato funde a 160-
161 \pm C.

340 Ejemplo 8

3-fenil-3-(4'-fluoro-fenil)-5- \sqrt{N} -metil-N-(3''-fenil-propil-(2''))-ami-
no-7-pentanona-(2).

59 g de 1-fenil-2- \sqrt{N} -metil-N-(1'-fenil-1'-(4''-fluoro-fenil)-1'-
cian-propil-(3'))-amino-7-propano de punto de ebullición 0,1 218 a 222 \pm
345 C (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 6, párrafo 1) se ca-
lientan durante 8 horas en el baño de aceite a 140 \pm C con 240 g de
ácido sulfúrico al 70%. Luego, se hacen gotear en la mezcla de reac-
ción, a 110 \pm C, 500 ml de alcohol absoluto y al mismo tiempo se ex-
pulsan por destilación la mezcla agua-alcohol. Después de enfriamien-
to, la mezcla de reacción se alcaliniza por adición de lejía sódica,
350 se separa el éster de ácido carboxílico formado y se destila en va-
cío para depurarlo. Se obtiene el éster etílico del ácido 2-fenil-2-
(4'-fluoro-fenil)-4- \sqrt{I} -fenil-propil-(2)-metil-amino-7-butírico en for-
ma de aceite amarillo claro de punto de ebullición 0,01 mm. 170 a
355 175 \pm C.

Por adición de la cantidad equivalente de ácido oxálico se obtie-
ne el oxalato, de punto de fusión 127 a 128 \pm C.

55 g del éster se añaden a gotas a una solución de Grignard pre-
parada a partir de 4 g de virutas de magnesio y 24 g de yodometilo
360 en 75 ml de éter. La mezcla de reacción se calienta a reflujo duran-
te 3 horas y luego se vierte en ácido clorhídrico diluido enfriado
con hielo. Entonces se separa la sal del ácido yodhídrico de la 3-fe-
nil-3-(4'-fluoro-fenil)-5- \sqrt{N} -metil-N-(3''-fenil-propil(2''))-amino-7-pen-
tanona-(2). Por adición de, por lo menos, un equivalente de lejía só-
365 dica, se puede separar la base libre. La 3-fenil-3-(4'-fluoro-fenil)-
5- \sqrt{N} -metil-N-(3''-fenil-propil-(2''))-amino-7-pentanona-(2) es un aceite



28342

de punto de ebullición $0,01$ 195 a 197 $\frac{1}{2}$ C. El maleato correspondiente funde a 135 a 136 $\frac{1}{2}$ C.

Ejemplo 9

370 3-fenil-3-(4'-fluoro-fenil)-5- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino $\overline{7}$ -pentanona-(2).

59 g de 1-fenil-2- \overline{N} -metil-N-(1'-fenil-1'-(4"-fluorofenil)-1'-cian-propil(3')-amino $\overline{7}$ -propano de punto de ebullición $0,1$ 218 a 222 $\frac{1}{2}$ C (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 6, párrafo 1) se calientan con 240 g de ácido sulfúrico al 70% durante 8 horas en el baño de aceite a 140 $\frac{1}{2}$ C. Por adición de lejía sódica 2 N con enfriamiento se neutraliza exactamente, separándose el ácido en forma de aceite viscoso. Se recoge en cloruro de metileno y se aísla de la solución depurada. Por adición de 1 equivalente de lejía sódica 2 N y concentración por evaporación a sequedad en vacío, se obtiene la correspondiente sal sódica.

385 43,5 g de 2-fenil-2-(4"-fluorofenil)-4- \overline{I} '-fenil-propil(2')-N-metilamino $\overline{7}$ -butirato sódico se reúnen con una solución de Grignard (preparada a partir de 8,4 g de virutas de magnesio y 50 g de yodometilo en 150 ml de éter). Después de la adición de 150 ml de xileno se expulsa el éter por destilación y la solución de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas en el baño de aceite. Después de enfriar, la mezcla se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico, separándose el producto de la reacción en forma de masa viscosa. Por adición de un exceso de amoníaco, se puede obtener la 3-fenil-3-(4'-fluorofenil)-5- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil-(2"))-amino $\overline{7}$ -pentanona-(2) que se extrae con éter. El residuo se destila en vacío, punto de ebullición $0,01$ mm 195 a 197 $\frac{1}{2}$ C. El maleato correspondiente funde a 135 a 136 $\frac{1}{2}$ C.

395 Ejemplo 10

4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil(2"))-amino $\overline{7}$ -hexa



283402

nona(3).

34,8 g. de 1-fenil-2- \overline{N} -metil-N-1'-fenil-1'-(4"-tolil)-1'-cian-
propil-(3')-amino- $\overline{7}$ -propano (preparado como se ha descrito en el Ejem-
plo 1) se calientan con 140 g. de ácido sulfúrico al 70% durante 8
400 horas en el baño de aceite a 140 \pm C. A continuación se incorporan por
goteo en la mezcla de reacción a 110 \pm C 400 ml. de alcohol absoluto y
al propio tiempo se expulsa por destilación la mezcla alcohol-agua.
Después de enfriar se separa de la mezcla de reacción, por adición de
405 lejía sódica en exceso, el éster de ácido carboxílico formado y, para
purificarlo, se destila en vacío. Se obtiene el éster etílico del áci-
do 2-fenil-2-(4'-tolil)-4- \overline{N} -(1"-fenil-propil(2"))-N-metil-amino- $\overline{7}$ -bu-
tírico en forma de aceite de color amarillo claro de punto de ebulli-
ción 0,005 mm 158 \pm a 161 \pm C.

410 El oxalato, preparado en éter con ácido oxálico en exceso, funde
a 120-121 \pm C (desde acetona).

415 41 g. del éster se añaden a gotas a una solución de Grignard,
preparada a partir de 3 g. de virutas de magnesio y 20 g. de yodoeti-
lo en 80 c.c. de éter. La mezcla se calienta a ebullición a reflujo
durante 4 horas y luego se vierte en ácido clorhídrico diluido enfria-
do con hielo. Entonces se separa el yodhidrato del producto de reac-
ción. Por adición de amoníaco en exceso es separada la base. Se obtie-
ne la 4-fenil-4-(4'-tolil)-6- \overline{N} -metil-N-(3"-fenil-propil(2"))-amino- $\overline{7}$ -
hexanona-(3) en forma de aceite espeso de color pardo claro de punto
420 de ebullición 0,05 mm 190 a 195 \pm C. Este compuesto es idéntico al pre-
parado según el Ejemplo 1.

425 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 18
de Diciembre de 1961, bajo el número F 35 584 IVb/12qu, se acoge a
los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial y del artículo 4 \pm del Convenio de la Unión.

283402

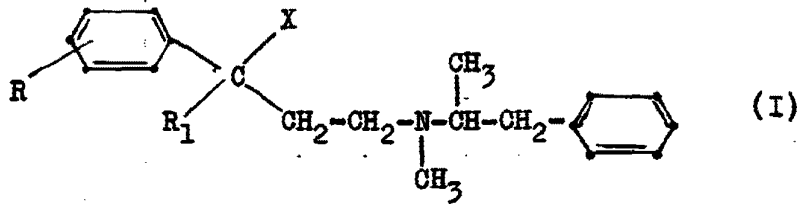


REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la preparación de cetonas básicas con acción fisiológica, caracterizado porque:

a) un compuesto de la fórmula general I

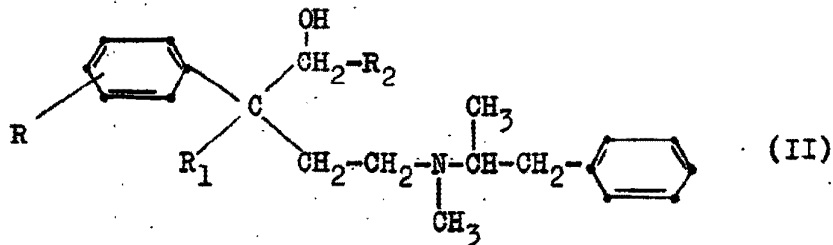
430



donde X representa el grupo nitrilo, el grupo carboxi, el grupo cloro de ácido o el grupo carbalcoxi, por reacción con un compuesto de metal-alcoholo, preferiblemente con un halogenuro de alcohol-magnésico o con litio-alcoholo, teniendo el grupo alcoholo a lo sumo 4 átomos de carbono, o porque b) un compuesto de la fórmula general II

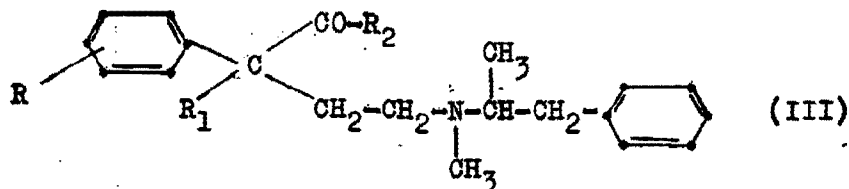
435

440



por oxidación del grupo alcohólico, se transforma en un compuesto de la fórmula general III

445



450

donde R significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi con a lo sumo 4 átomos de carbono, R₁ significa un radical fenilo sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alcoholo o alcoxi con a lo sumo 4 átomos de carbono, o un

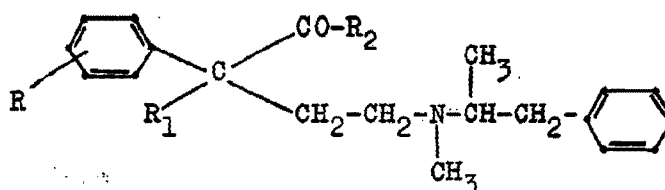


283402

455

radical de hidrocarburo alifático con a lo sumo 4 átomos de carbono y R_2 representa un grupo alcoholo con a lo sumo 4 átomos de carbono. 2). Un procedimiento para la obtención de preparados administrables por vía parenteral o por vía oral, con acción fisiológica especialmente sobre el corazón y el sistema circulatorio, caracterizado por que cetonas básicas de la fórmula general

460



465

donde R significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi con a lo sumo 4 átomos de carbono, R_1 representa un radical fenilo sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alcoholo o alcoxi con 4 átomos de carbono como máximo, o un radical hidrocarburo alifático con a lo sumo 4 átomos de carbono y R_2 representa un grupo alcoholo con a lo sumo 4 átomos de carbono, o sus sales fisiológicamente aceptables obtenidas por adición de ácido se llevan a una forma de empleo terapéuticamente adecuada, eventualmente en mezcla con excipientes o estabilizadores farmacéuticos usuales.

470

3). UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CETONAS BASICAS.

475

Esta Memoria consta de 17 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1962