

31 ENE 1964



P.- 25.606  
D 40.401  
y  
D 40.471

294010

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 29 de Noviembre de 1963, con el nº 294.010

en

ESPAÑA

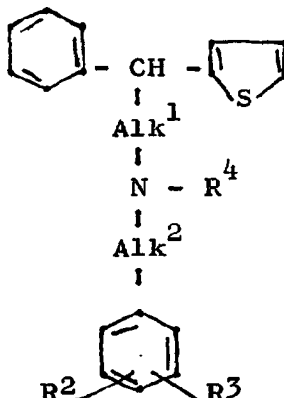
a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER - SCHEIDEANSTALT,  
VORMALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weiss-  
frauenstrasse 9, Frankfurt am Main, Republica Federal  
Alemana, por:

" MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA  
PATENTE PRINCIPAL "

Nº 281.441, expedida el 7-XII-62, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS FARMACEUTICOS "

-----  
En la patente principal nº 281.441 se describe un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula

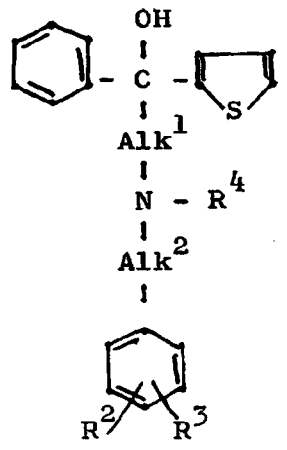




31

Estos compuestos se obtienen reduciendo de manera conocida compuestos de la fórmula

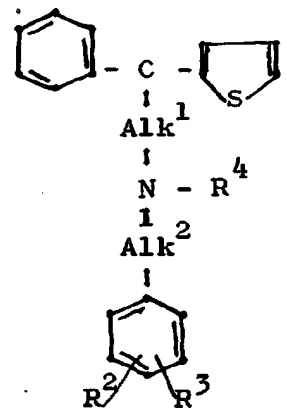
5



10

En la relación posterior del procedimiento se encontró que se obtienen compuestos de la fórmula general

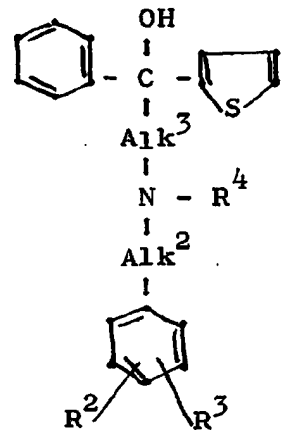
15



20

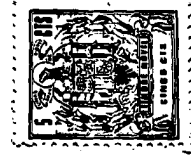
separando agua de los compuestos de la fórmula general

25



30

294010



En estas fórmulas, Alk<sup>1</sup> significa un grupo alcoholideno recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Alk<sup>2</sup> es un grupo alcoholeno inferior saturado recto o ramificado con 2 átomos de carbono por lo menos como cadena entre el grupo NR<sup>4</sup> y el resto fenilo. Alk<sup>3</sup> es un grupo alcoholeno inferior saturado, recto o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono. R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi. R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo alcohol inferior.

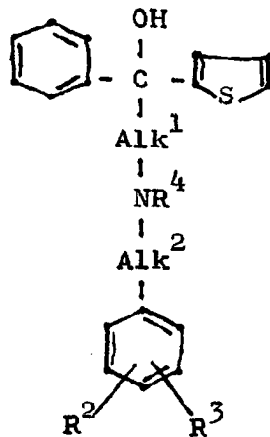
Se recomienda realizar la separación del agua en un medio ácido no oxidante, preferentemente a valores de pH de 3 ó menos. Para ello es conveniente en muchos casos, trabajar a temperatura más elevada.

Las bases así obtenidas pueden ser transformadas en las sales correspondientes con la ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos. También se pueden obtener las correspondientes sales cuaternarias con ayuda de halogenuros de alcohol o de otros derivados de ácidos alcohólicos.

Los nuevos compuestos y sus sales tienen valiosas propiedades estimulantes del sistema central y dilatadoras de la coronaria.

En dicha patente principal describen además diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general

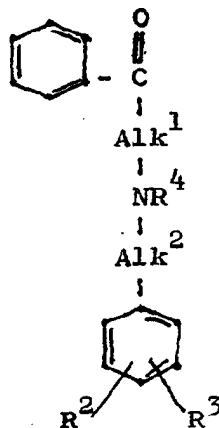
294010



5

En esta fórmula, Alk<sup>1</sup> representa un grupo alcohileno sa  
10 turado recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, en  
el cual por lo menos 2 átomos de carbono forman la cade  
na entre el grupo COH y el grupo NR<sup>4</sup>. Alk<sup>2</sup> es un grupo  
alcohileno inferior saturado recto o ramificado con 2  
15 átomos de carbono por lo menos como cadena entre el gru  
po NR<sup>4</sup> y el resto fenilo. R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferen  
tes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo hidróxi-  
lo o un grupo alcoxi. R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo alco-  
hilo inferior.

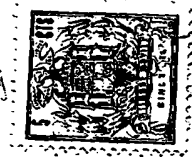
En la realización posterior de este proce-  
20 dimiento se encontró que se pueden preparar compuestos  
de la fórmula arriba indicada, haciendo reaccionar un  
compuesto de la fórmula general.



25

30

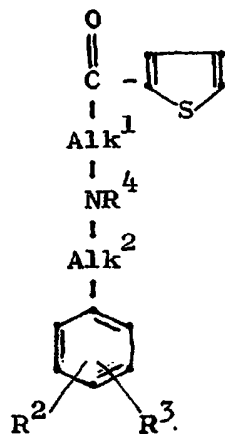
294010



con un compuesto tiofénico de Grignard.

Otro camino para la preparación de los com  
 puestos de la fórmula arriba indicada consiste en hacer  
 reaccionar de manera conocida, un compuesto de la fórmu  
 la general

5



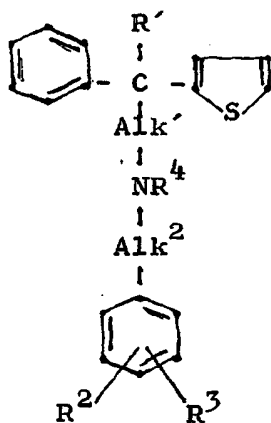
10

15 con fenil litio.

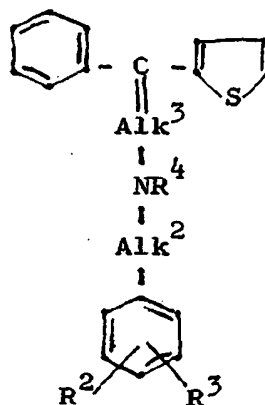
Las bases así obtenidas se pueden transfor  
 mar de manera conocida en sus sales o en compuestos cua  
 ternarios.

En la patente principal nº 281.441 se des-  
 criben asimismo compuestos de las fórmulas generales

25



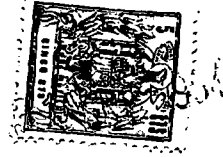
y



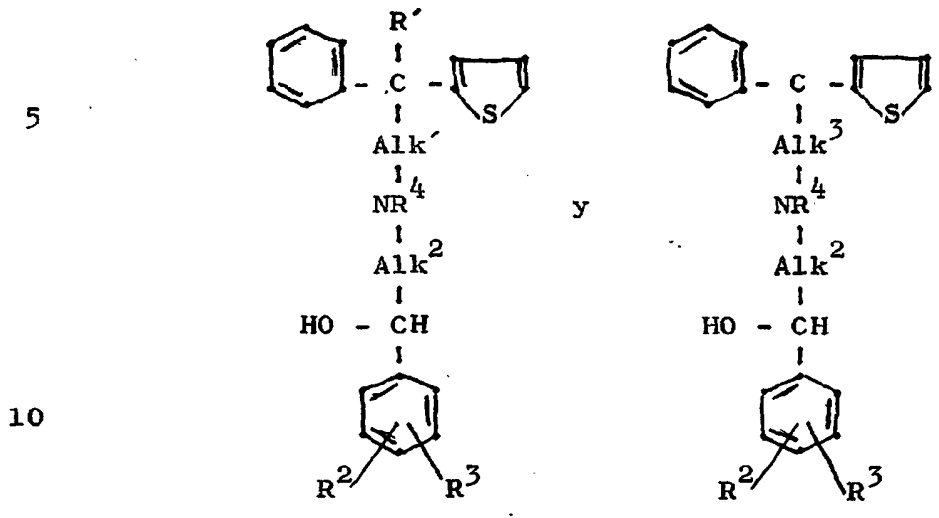
30

En la realización posterior de la invención se encontró

294010



que posee también propiedades valiosas los compuestos de las fórmulas generales:



En estas fórmulas, R' representa hidrógeno o un grupo hidróxilo, Alk' es un grupo alcohileno saturado, recto o ramificado, de 2 a 4 átomos de carbono, en el cual la cadena entre el grupo CR' y el grupo NR<sup>4</sup> está formada por lo menos por 2 átomos de carbono. Alk<sup>2</sup> es un grupo alcohileno inferior saturado, recto o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono. Alk<sup>3</sup> es un grupo alcohilideno recto o ramificado, de 2 a 4 átomos de carbono, en el cual la cadena entre el doble enlace y el grupo NR<sup>4</sup> está formada por lo menos por 2 átomos de carbono. R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo hidróxilo, un grupo alcoxi o un grupo alcoholo. R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior.

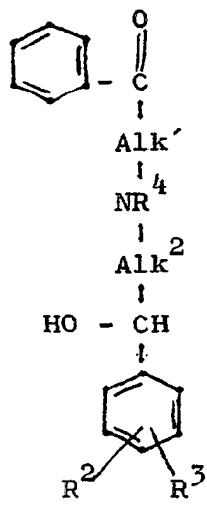
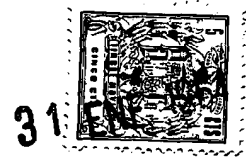
15

20

25

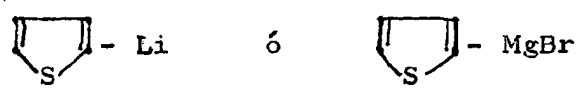
De acuerdo con la invención, estos compuestos pueden ser preparados de distinta manera. Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

294010



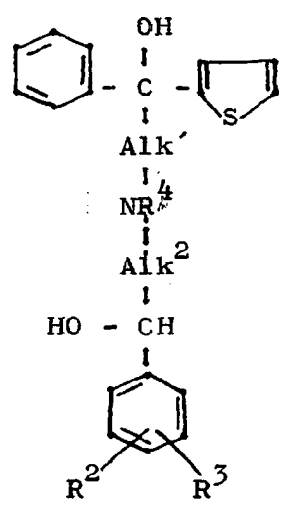
5

10 con un compuesto de la fórmula



De este modo, con adición del resto tienilo, se forma un compuesto de la fórmula

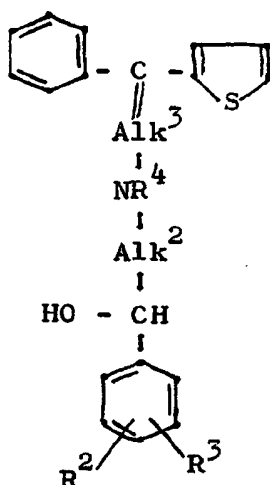
15



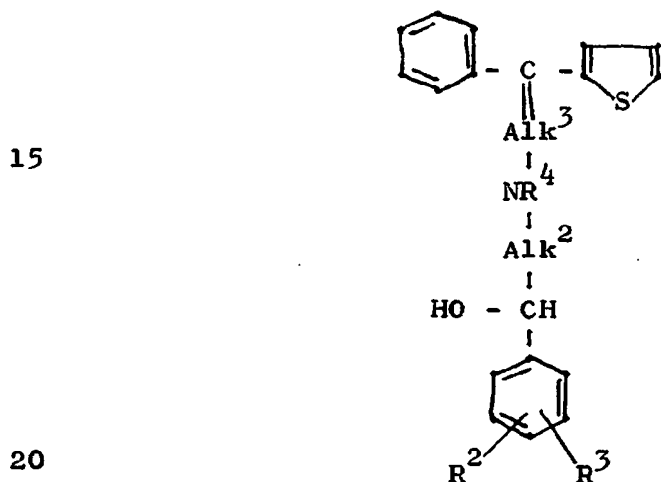
20

25 el cual se puede transformar mediante separación de agua de manera conocida, en un compuesto de la fórmula

294010

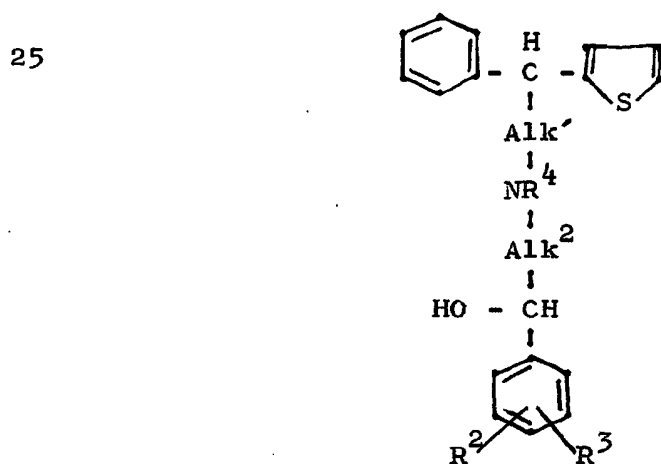


El agua se separa convenientemente en un medio ácido, por ejemplo por tratamiento con una solución de un hidrácido halogenado en ácido acético glacial. Los compuestos de la fórmula

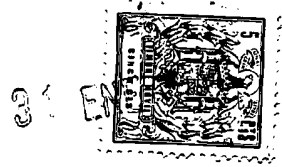


20

se pueden hidrogenar de manera conocida, por adición de hidrógeno a los compuestos de la fórmula

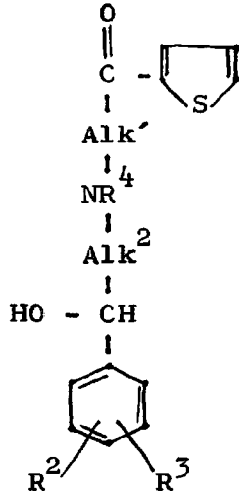


294010



También se puede proceder, utilizando como material de partida un compuesto de la fórmula

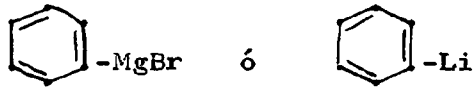
5



10

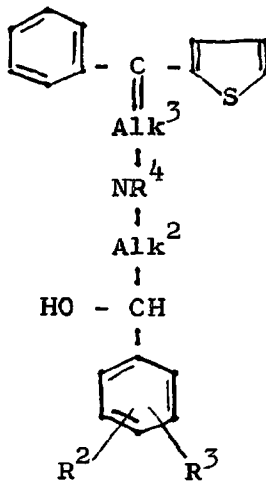
y hacer reaccionar después éste con un compuesto de la fórmula

15



Los compuestos así formados pueden ser transformados en tonces, como se ha indicado arriba, en compuestos de la fórmula

20

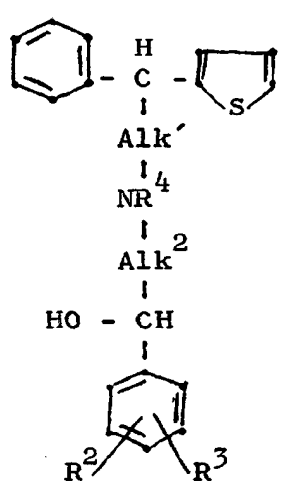


25

30

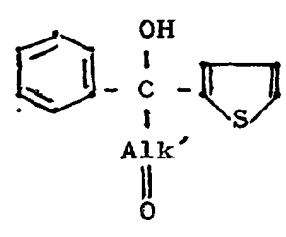
6

294010



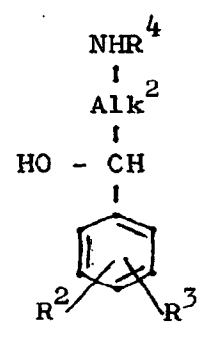
5      5

10                      Otro camino para la preparación de los nue  
vos compuestos consiste en hacer reaccionar por condensa  
ción reductora un compuesto de la fórmula



15

con un compuesto de la fórmula

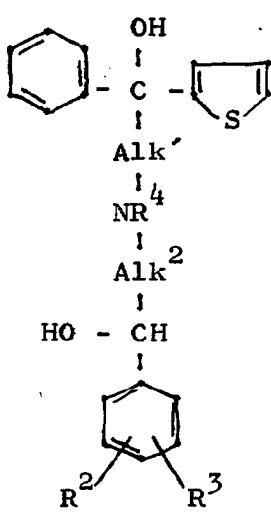


20

25

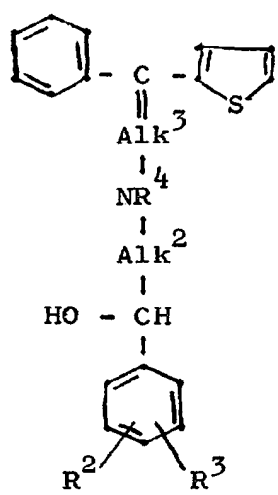
con lo que se forman asimismo compuestos de la fórmula

294010



5

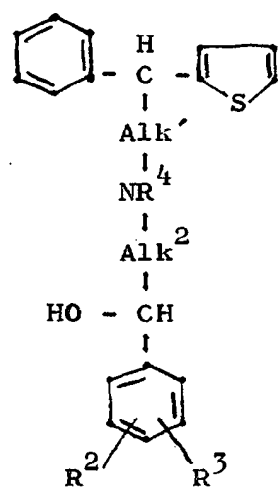
10 que pueden ser transformados como se ha descrito arriba, en compuestos de la fórmula,



15

20

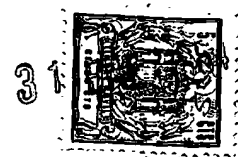
y



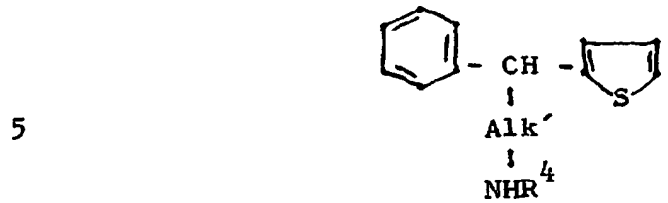
25

30

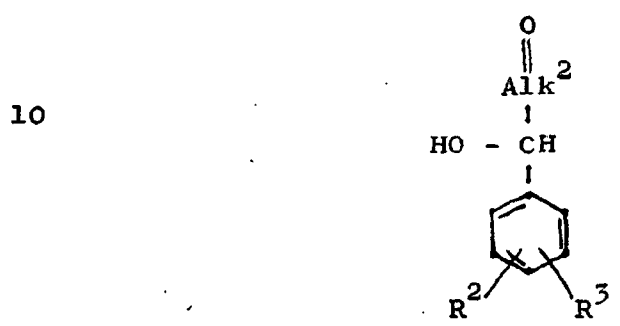
294010



Finalmente, es posible hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



15 y, eventualmente, seguir tratando los compuestos así formados, como se ha descrito arriba.

Las bases obtenidas según el procedimiento de la invención, pueden ser transformadas de manera conocida, con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos, en las correspondientes sales. También se pueden obtener las correspondientes sales cuaternarias, con halogenuros de alcohol o con otros derivados de ácidos alcohólicos.

20

Los nuevos compuestos y sus sales poseen una buena actividad dilatadora de la coronaria.

EJEMPLO 1:- El compuesto de Grignard se prepara de manera conocida a partir de 4,8 g de virutas de magnesio (0,2 moles) y 31,4 g de bromobenceno (0,2 moles). A esta solución se añaden gota a gota, 31 g (0,1 mol) de 2-{N-(3'-tienil-3'-oxo-propil-(1')7)}-amino-3-fenil-propano-HCl en suspensión en éter. Se mantiene durante 4 horas

25

30 hirviendo suavemente y, seguidamente, se descompone en

294010



31

frío con NH<sub>4</sub>Cl y agua. El 2- {N-2,3'-fenil-3'-tienil-3'-hidroxi-propil-(1)\_7} -amino-3-fenilpropano se aísla como es usual.

5 En una solución de 40 g de 2- {N-2,3'-fenil-3'-tienil-3'-hidroxipropil-(1)\_7} -amino-3-fenilpropano en 400 ml de ácido acético glacial, se introduce durante 20 minutos HCl gaseoso y seco. Seguidamente, se hierve a reflujo durante 1 hora, se separa el ácido acético glacial por destilación, se disuelve el residuo en agua y se  
10 alcaliniza con amoníaco. El 2- {N-2,3'-fenil-3'-tienil-3'-propen-1'-1-(1')\_7} -amino-3-fenilpropano se aísla en forma de aceite. La base se neutraliza con HCl en isopropanol y el clorhidrato se recristaliza en isopropanol; P. F. 174°C.

15 EJEMPLO 2:- La solución de Grignard se prepara de manera conocida, a partir de 4,8 g de virutas de magnesio (0,2 moles) y 32,6 g de 2-bromotiofeno. A esta solución se añaden, gota a gota, 60,6 g (0,2 moles) de 2- {N-2,3'-fenil-3'-oxo-propil(1')\_7} -amino-3-fenilpropano. HCl  
20 en suspensión en éter. La reacción termina inmediatamente después.

Se descompone con NH<sub>4</sub>Cl y H<sub>2</sub>O y se aísla como aceite el 2- {N-2,3'-fenil-3'-tienil-3'-hidroxipropil-(1)\_7} -amino-3-fenilpropano. La base se neutraliza  
25 con HCl en isopropanol.

P.F. del clorhidrato 190. Rendimiento 47 g = 67%.

EJEMPLO 3:- Se enfría a 15°C una solución de 77 g de butil-litio (1,17 moles) en 1030 ml de isopentano. Seguidamente, se añaden gota a gota, a esta temperatura,  
30 49 g de tiofeno (0,58 moles). Al cabo de media hora se

294010

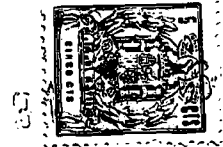


enfria hasta 5°C y se añaden 177 g (0,58 moles) de 2-  
{N-3'-fenil-3'-oxo-propil-(1')}\_-amino-3-fenil-3-hidro-  
xi-propano en éter. Después, se agita todavía durante  
una hora y, finalmente, se descompone con solución acuosa  
5 de NH<sub>4</sub>Cl, bajo enfriamiento. La capa etérea se separa  
y se trata de la manera usual. La fracción que destila  
a una temperatura de 200 a 245°C, a una presión de 0,02  
Torr, contiene el 2-{N-3'-fenil-3'-tienil-3'-hidroxi-  
-propil-(1')}\_-amino-3-fenil-3-hidroxi-propano. La base  
10 se forma un clorhidrato de punto de fusión 203°C (crista-  
lizado en isopropanol).

EJEMPLO 4:- El compuesto de Grignard se prepara de la ma-  
nera usual, a partir de 24,3 g de virutas de magnesio  
(1 mol) y 163 g de 2-bromotiofeno (1 mol). A esta solu-  
15 ción se añaden gota a gota, 159,7 g (0,5 moles) de 2-{N-  
3'-fenil-3'-oxo-propil-(1')}\_-amino-3-fenil-3-hidroxi-  
-propano-HCl en suspensión en 1 litro de éter. La reac-  
ción termina inmediatamente. Se descompone en frío con  
NH<sub>4</sub>Cl y H<sub>2</sub>O y se trata como es usual. El 2- {N-3'-fe-  
20 nil-3'-tienil-3'-hidroxi-propil-(1')}\_-amino-3-fenil-3-  
-hidroxi-propano se puede hacer cristalizar en una mez-  
cla de bencina y un poco de benzol. Punto de fusión 72-  
73°C. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 203°C y  
es idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo I.

EJEMPLO 5:- Se disuelven en 63 ml de ácido acético,  
36,7 g (0,1 moles) del compuesto hidroxilado preparado  
según los Ejemplos 1 y 2, y se deshidratan por ebullición  
a reflujo durante 2 horas con ioduro de hidrógeno naci-  
ente. La solución se decolora con bisulfito sódico, el áci-  
do acético glacial se separa por destilación, la base  
30

294010



se libera con amoníaco. El 2- {N-3'-fenil-3'-tienil-  
propen-1'-il-(1')\_7}-amino-3-fenil-3-hidroxi-propano en  
bruto, se transforma en el clorhidrato y se recristali-  
za en isopropanol. Punto de fusión 204°C

5

Esta solicitud, que corresponde a la pre-  
sentada en Alemania el 30 de Noviembre de 1962, bajo el  
nº D 40401-IVb/12 q y 8 de Diciembre de 1962 nº D 40.471  
(parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

10

15

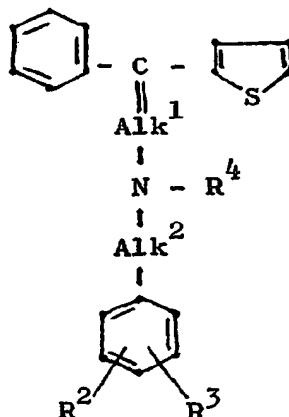
--- N O T A ---

20

Los puntos de invención propia y nueva que  
se presentan para que sean objeto de ésta solicitud de  
Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de  
la Patente principal o sea un procedimiento para la pre-  
paración de compuestos farmacéuticos de la fórmula gene-  
ral

25



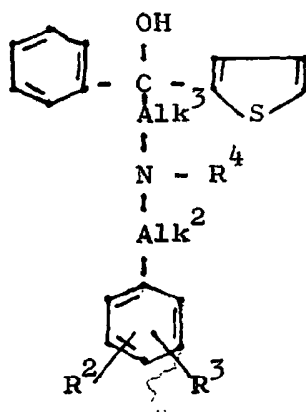
30

294010



en la cual  $\text{Alk}^1$  representa un grupo alcoholideno recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono,  $\text{Alk}^2$  representa un grupo alcoholeno inferior saturado recto o ramificado con 2 átomos de carbono por lo menos como cadena,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi, y  $\text{R}^4$  es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, caracterizadas porque se separa agua de un compuesto de la fórmula general

10



15

en la cual  $\text{Alk}^3$  representa un grupo alcoholeno recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

20

2.- Mejoras según el punto 1, caracterizadas porque la separación de agua se realiza en un medio ácido, preferentemente a un valor de pH inferior a 3.

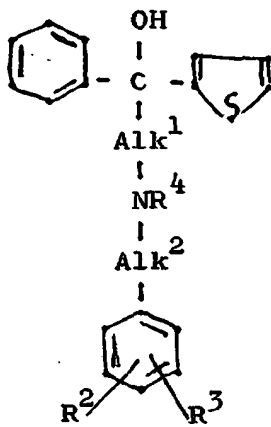
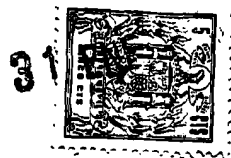
25

3.- Mejoras según los puntos 1 ó 2, caracterizadas porque la separación de agua se realiza a temperatura elevada.

4.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal o sea en un procedimiento para la preparación de compuestos farmacéuticos de la fórmula general

30

294010



5

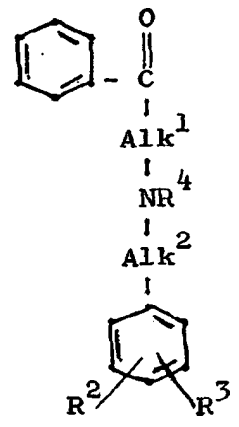
en la cual  $\text{Alk}^1$  representa un grupo alcohileno saturado, recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, en el cual la cadena entre el grupo COH y el grupo  $\text{NR}^4$  está formada por lo menos por 2 átomos de carbono,  $\text{Alk}^2$  representa un grupo alcohileno inferior saturado, recto o ramificado, con 2 átomos de carbono por lo menos como cadena entre el grupo  $\text{NR}^4$  y el resto fenilo,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi,  $\text{R}^4$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, caracterizadas por que

10

15

20

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



25

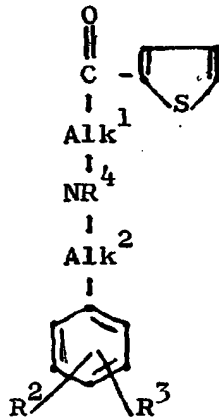
30

con un compuesto tiofénico de Grignard, o porque

294010

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

5



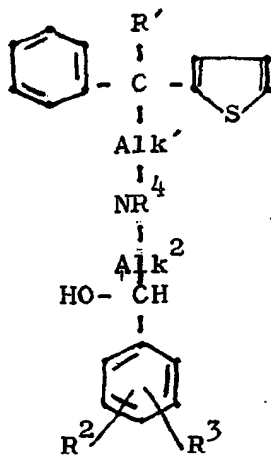
10

con fenil litio, después de lo cual se transforma eventualmente la base obtenida, en sus sales o en sus compuestos cuaternarios.

15

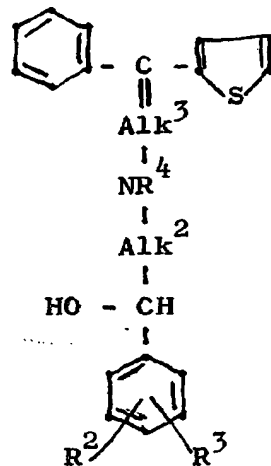
5.- Mejoras según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, caracterizadas porque para la preparación de compuestos de las fórmulas

20



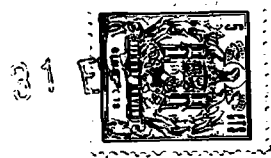
25

ó



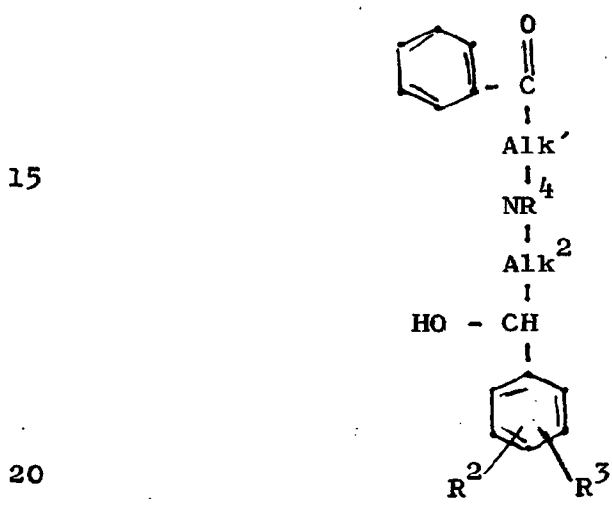
en las cuales R' representa hidrógeno o un grupo hidróxilo, Alk' representa un grupo alcoholeno saturado, recto o ramificado, de 2 a 4 átomos de carbono, de los cua

30



les por lo menos 2 átomos de carbono forman la cadena entre el grupo CR' y el grupo NR<sup>4</sup>, Alk<sup>2</sup> representa un grupo alcoholeno inferior, saturado, recto o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, Alk<sup>3</sup> representa un grupo alcoholideno recto o ramificado de 2 a 4 átomos de carbono, en el cual por lo menos 2 átomos de carbono forman la cadena entre el doble enlace y el grupo NR<sup>4</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo hidróxilo, un grupo alcoxi o un grupo alcoholo, y R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior,

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



y el compuesto así formado, de la fórmula

30

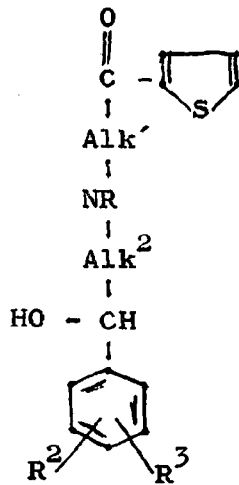
294010





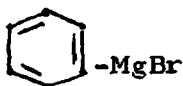
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5

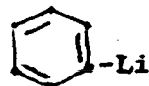


10

con un compuesto de la fórmula



6

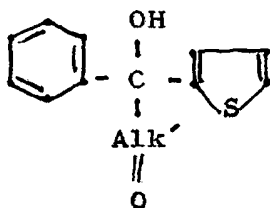


15

y los compuestos hidroxilados así formados se elaboran eventualmente como se ha descrito arriba, o

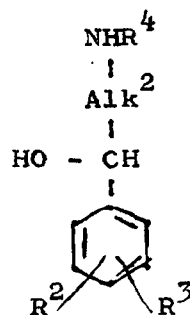
c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

20



con un compuesto de la fórmula

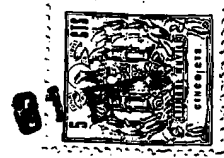
25



30

por condensación reductora y el compuesto hidroxilado

294010

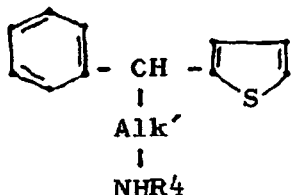


así formado se continúa tratando eventualmente como se ha descrito arriba,

6

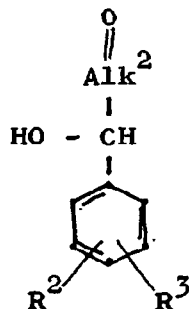
d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5



con un compuesto de la fórmula

10



15

después de lo cual las bases así obtenidas se transforman eventualmente, de manera conocida, en las correspondientes sales de ácidos o en los correspondientes compuestos cuaternarios.

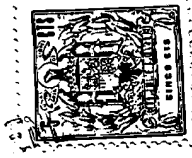
20

6.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" Nº 281.441, expedida el 7-XII-62, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS FARMACEUTICOS"

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

294010



Esta Memoria consta de veintitres hojas  
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

**31** ENE 1964

P. A.

Alberto de Elzabur  
Per Pades

294010