

305753

2 FEB 1965

P.- 27.680
D 42899 IVb/12 qu
D 43235 IVb/12 qu
Rechecha I



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

C E R T I F I C A D O D E A D I C I O N

formulada el 7 de Noviembre de 1964 con el nº 305.753

e n

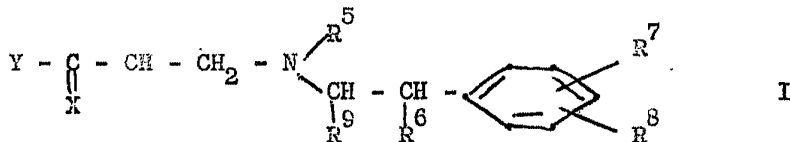
E S P A Ñ A

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROE-
SSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse 9, Fra-
nkfurt (Main), República Federal Alemana.

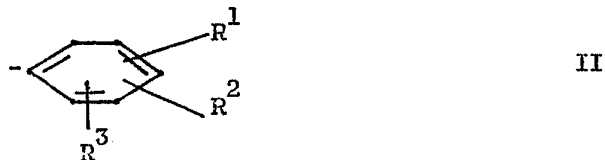
por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL"
nºm. 285.035, expedida el 5 de junio de 1963, por:"Un procedimien-
to para la preparación de nuevas aminocetonas"

En la patente principal nº 285.035 se describen com
puestos de formula general:

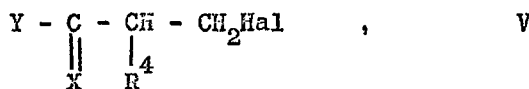


En esta formula Y significa un resto de la formula:



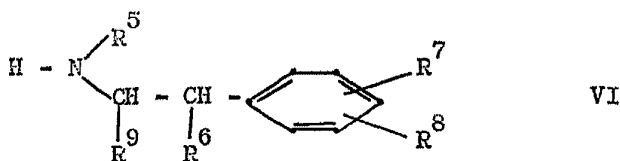


Tambien se puede proceder de manera que se hace reaccionar un compuesto de formula general



5

en que "Hal" significa un átomo de halogeno, preferiblemente cloro o bromo, con un compuesto de formula general

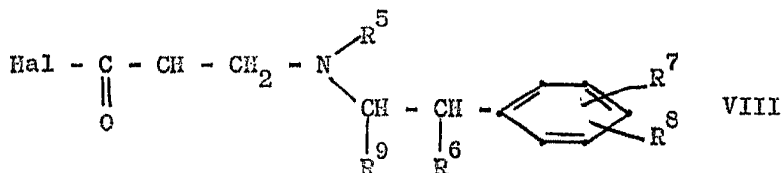


10

Aqui se trabaja preferiblemente a temperatura elevada en un disolvente, en presencia de una sustancia que reacciona de forma basica, por ejemplo alcoholato alcalino, amida sodica, carbonato potasico, una amina terciaria, o similares.

15

Otro camino consiste en que se hace reaccionar un compuesto de formula general Y —Me (VII) con un compuesto de formula general



20

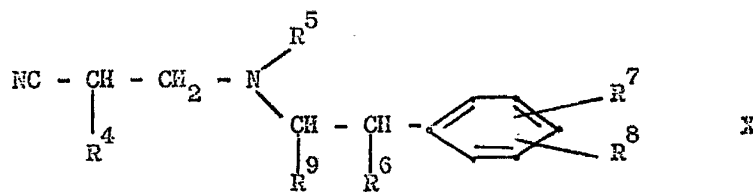
En esta formula, "Hal" significa un átomo de halogeno, preferiblemente cloro o bromo. "Me" es un átomo de litio, sodio o potasio. En lugar del compuesto Y - Me se puede emplear tambien el correspondiente compuesto de Grignard, es decir, en lugar de Me aparece entonces el grupo MgHal.

25

Otro camino para la fabricación de los nuevos compuestos consiste en que se condensa un compuesto de formula general Y-MgHal (IX), con un compuesto de formula general

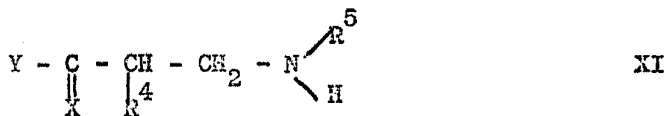
30

3 753



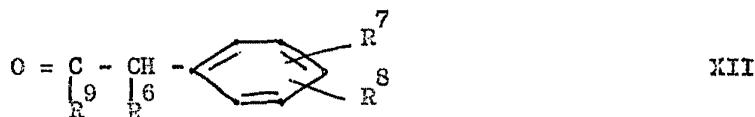
5 resultando, en presencia de agua, las correspondientes aminocetonas.

Se puede proceder tambien de manera que se condensa reductoramente un compuesto de formula general,



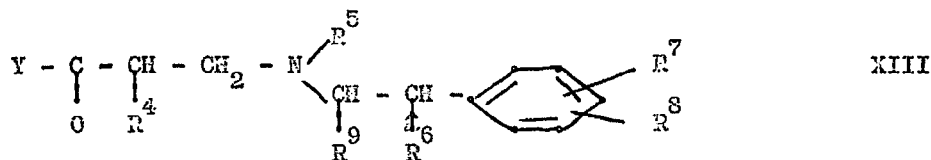
10

con un compuesto de formula general



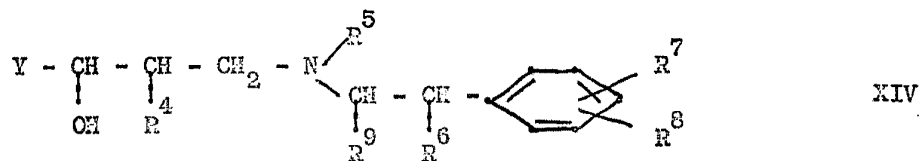
15

Finalmente, se puede proceder tambien de manera que se hidrógena un compuesto de formula general



20

a un compuesto de formula general



por ejemplo, por via catalitica con ayuda de un catalizador Raney.

25

Las bases asi obtenidas se pueden transformar eventualmente en sus sales o compuestos de amonio cuaternario.

Los compuestos obtenidos, que contienen átomos de carbono opticamente activos, y que generalmente aparecen como racematos, pueden ser hechos reaccionar con un ácido opticamente activo y seguidamente pueden ser separados por precipitación o cristalización fra

30

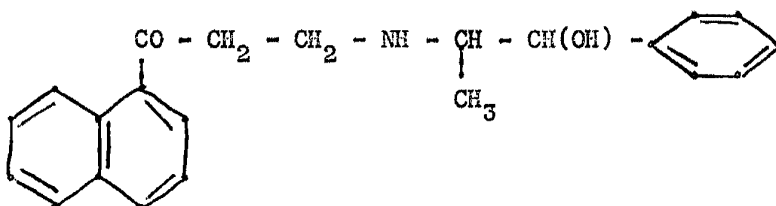


ccionadas, en los isómeros ópticamente activos.

En muchos casos se puede proceder también de manera que se emplean sustancias de partida ópticamente activas.

EJEMPLO 1:

5 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil- -naftil-cetona

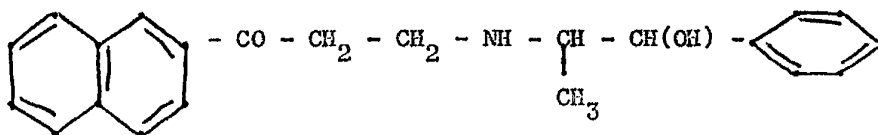


10 Se calientan, en baño maría durante una hora, 17 g. (0,1 moles) de 1-acetilnaftalina, 18,7 g. (0,1 moles) de L-norefedrina-HCl y 4 g. (0,13 moles) de paraformaldehído en 40 ml. de isopropanol, con adición de 2 gotas de HCl concentrado. La solución todavía caliente se mezcla entonces con 100 ml. de acetona. El clorhidrato de la aminocetona, que precipita al enfriar, es recristalizado a partir de metanol. Punto de fusión 195 a 196°C.

15

EJEMPLO 2:

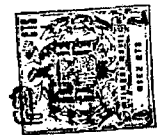
20 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - -naftil-cetona



25 Se calientan, en baño maría durante una hora, 17 g. (0,1 moles) de 2-acetilnaftalina, 18,7 g. (0,1 moles) de L-norefedrina-HCl y 4 g. (0,13 moles) de paraformaldehído, con dos gotas de HCl concentrado, en 40 ml. de isopropanol. Se trabaja como se ha descrito anteriormente. El clorhidrato, recristalizado a partir de metanol, funde entre 205 y 206°C.

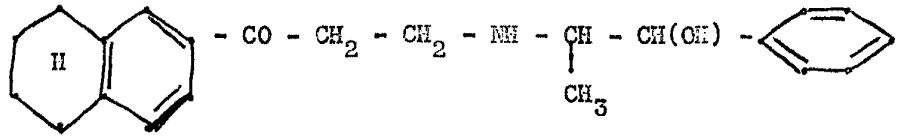
30 EJEMPLO 3:

30 5753



2- 5- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -propionil - tetra
lina.

5



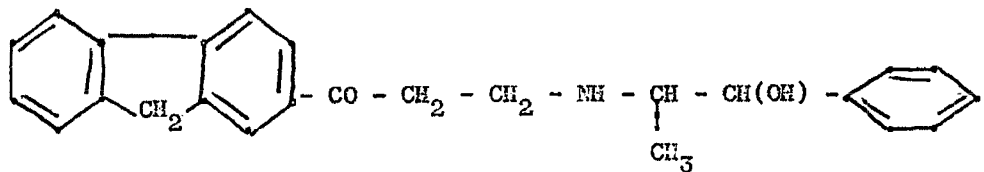
10

Se calientan, al baño maria durante una hora, 17,5 g. (0,1 moles) de 2-acetiltetralina, 18,7 g. (0,1 moles) de L-norefedrina-HCl y 4,5 g. (0,15 moles) de paraformaldehido con dos gotas de HCl concentrado en 20 ml. de isopropanol. Se trabaja de la forma acostumbra
da y el clorhidrato se recristaliza a partir de metanol. Punto de fusión 206 a 207°C.

EJEMPLO 4:

15

2- 3- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -propionil -fluoreno



20

25

Se calientan, al baño maria durante una hora, 20,8 g. (0,1 moles) de 2-acetilfluoreno, 18,7 g. (0,1 moles) de L-norefedrina-HCl y 4,5 g. (0,15 moles) de paraformaldehido en 50 ml. de isopropanol. El contenido del matraz, cuajado en una papilla cristalina, es bien agitado, todavia caliente con 100 ml. de acetona y filtrado con succión. El clorhidrato que no se disuelve entonces es recristalizado a partir de ácido acetico glacial. Punto de fusión 218 a 220°C.

EJEMPLO 5:

30

9- 3- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -propionil -antraceno

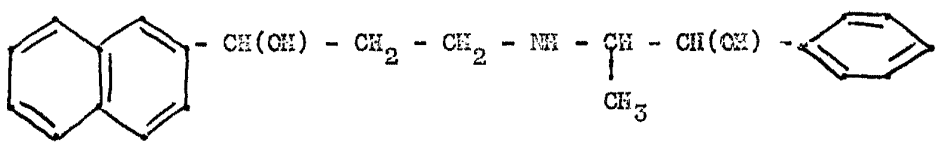
3 5753



Se hierven, al baño maria, durante una hora, 60 g. (0,3 moles) de 1-cloro-4-acetilnaftalina, 51,1 g. (0,3 moles) de L-norefedrina-HCl y 10,5 g. (0,35 moles) de paraformaldehido con 6 gotas de HCl concentrado. Se añaden otros 1,5 g. de paraformaldehido y se calienta de nuevo durante una hora. Entonces se trabaja como en el ejemplo 1. El clorhidrato, recristalizado a partir de ácido acetico glacial, funde entre 188 y 189°C.

EJEMPLO 8:

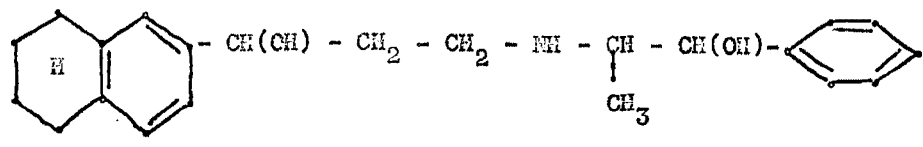
3-fenil-3-hidroxi-propil-(2) - 3-naftil-(2)-3-hidroxi-propil-(1) -amina.



Se hacen gotear, con agitación 6g. de NaBH₄, disuelto en 100 ml. de etanol, en 37 g. (0,1 moles) de clorhidrato de 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - -naftil-cetona fina mente pulverizado en 250 ml. de etanol, a la temperatura ambiente. Después de una hora se descompone con refrigeración en hielo, con 15 ml. de HCl, y se separa por filtración del ClNa precipitado. El filtrado es separado por destilación y el clorhidrato del aminoalcohol, que queda como residuo, es recristalizado a partir de isopropanol. Punto de fusión 199 a 200°C.

EJEMPLO 9:

3-fenil-3-hidroxi-propil-(2) - 3- 1,2,3,4 -tetrahidronaftil (6) -3-hidroxi-propil-(1) -amina.

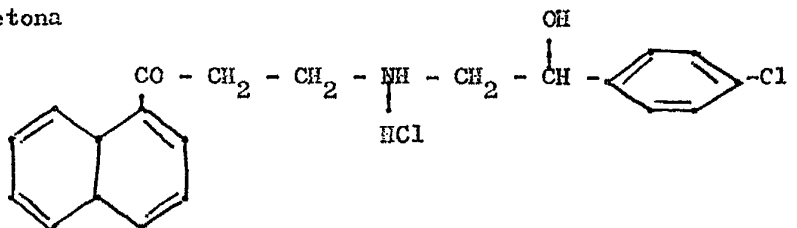




Se reducen, tal como se describe en el ejemplo 8, 37 g. (0,1 moles) de clorhidrato de 2- 3- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -propionil -tetralina con 5g. de NaBH_4 . Subsiguientemente se descompone con NaOH , al 10% con refrigeración en hielo, se diluye con 500 ml. de agua y se extrae con eter. La solución éterca se se-
ca sobre K_2CO_3 , se neutraliza con etanol.HCl y se separa por destila-
ción el eter. El clorhidrato, que queda como residuo, es recristali-
zado a partir de isopropanol. Punto de fusión 200 a 201°C.

EJEMPLO 10:

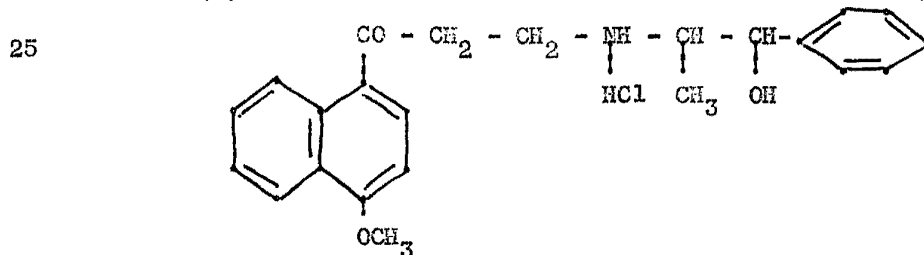
2- 2- (4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-amino -etil - -naf-
til-cetona



Se calientan al baño maria, durante dos horas, 17 g. (0,1 moles), de 1-acetil naftalina, 20,8 g. (0,1 moles) de 1-(4-cloro-fenil)-etanol-(1)-amina-(2)-HCl y 4,5 g. (0,15 moles) de paraformaldehido, en 50 ml. de etanol. Seguidamente se separa por des-
tilación el disolvente y el residuo se trata con acetona. El clor-
hidrato, que precipita de manera cristalina, es recristalizado a par-
tir de etanol. Punto de fusión 195 a 196°C.

EJEMPLO 11:

2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-etil - 4-metoxi-naf-
til-(1)- cetona



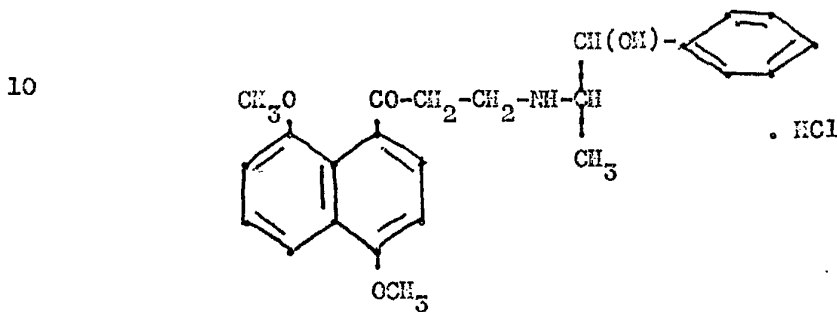
Se calientan, al baño maria, durante una hora, 20 g. (0,1 moles) de 1-acetil-4-metoxi-naftalina, 18,7 g. (0,1 moles)



de L-norefedrina-HCl y 4 g. (0,13 moles) de paraformaldehido, en 70 ml. de isopropanol. Seguidamente se mezcla la solución, todavía caliente, con 200 ml. de acetona. El clorhidrato, que se separa por cristalización al enfriar, es recrystalizado a partir de metanol. Punto de fusión 200 a 201°C.

EJEMPLO 12:

2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - 4,8-dimetoxi-naftil-(1) -cetona

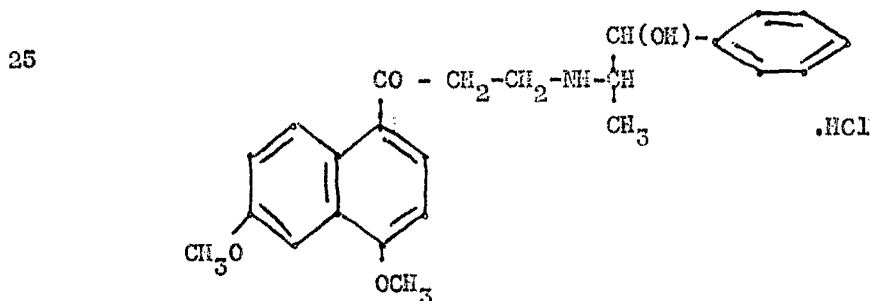


15 Se hacen reaccionar, y se trabajan tal como se describe en el ejemplo 11, 23 g. (0,1 moles) de 1-acetil-4,8-dimetoxinaftalina, 18,7 g. (0,1 moles) de l-norefedrina. HCl y 4,5 g. (0,15 moles) de paraformaldehido. El clorhidrato es recrystalizado a partir de acetico glacial y subsiguientemente a partir de metanol al 60%. Punto de fusión 242 a 244°C.

20

EJEMPLO 13:

Se obtiene, analogamente al ejemplo 12, la 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - 4,6-dimetoxi-naftil-(1) -cetona



30 a partir de 46 g. (0,2 moles) de 1-acetil-4,6-dimetoxinaftalina, 37,4

20-13



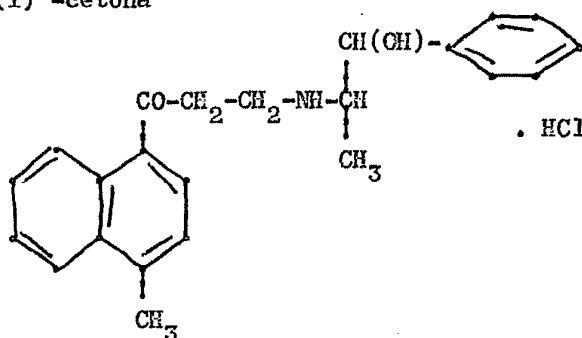
g. (0,2 moles) de l-norefedrina. HCl y 7,5 g. (0,25 moles) de paraformaldehido. El clorhidrato, recristalizado a partir de metanol, funde entre 209 y 210°C.

EJEMPLO 14:

5

2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - 4-metil-naftil-(1) -cetona

10



15

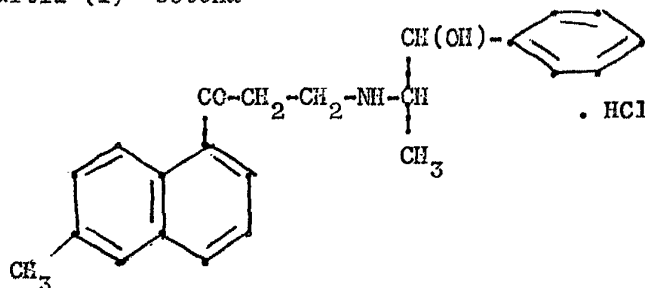
Se calientan al baño maria, durante una hora, 36,8 g. (0,2 moles) de l-acetil-4-metil-naftalina, 37,4 g. (0,2 moles) de l-norefedrina. HCl y 6 g. (0,2 moles) de paraformaldehido, en 100 ml. de isopropanol. Seguidamente se añaden otros 3 g. de paraformaldehido y se calienta durante otra media hora. Al enfriar precipita el clorhidrato. Se recristaliza a partir de metanol. Punto de fusión 203 a 204°C.

20

EJEMPLO 15:

2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - 2,6-dimetil-naftil-(1) -cetona

25



30

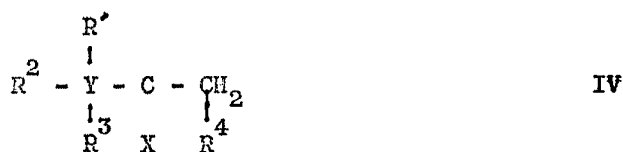
Se calientan, al baño maria durante una hora, 39,6 g. (0,2 moles) de l-acetil-2,6-dimetilnaftalina, 37,4 g. (0,2 moles) de l-norefedrina. HCl y 6 g. (0,2 moles) de paraformaldehido, en 100



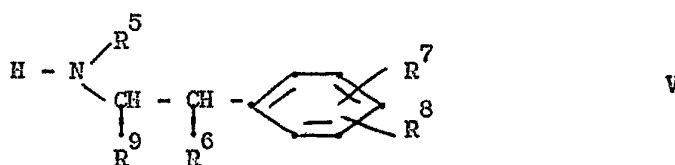
R^3 son iguales o distintos y significan hidrogeno, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos nitro, o cloro. R^4 significa hidrógeno o un resto metilo o etilo. R^5 es hidrogeno o un resto metilo. R^6 significa hidrogeno o un grupo hidroxilo. R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan átomos de hidrógeno, o de cloro, grupos metilo, grupos metoxi, grupos nitro. R^9 es hidrógeno o un resto metilo, X significa = O ó - OH
 - H

Estos nuevos compuestos se distinguen también por acciones favorables terapéuticamente utilizables sobre el corazón y la circulación.

Se puede hacer reaccionar un compuesto de formula general.

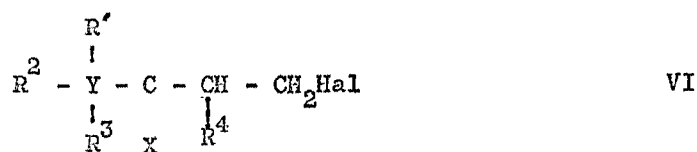


con un compuesto de formula general



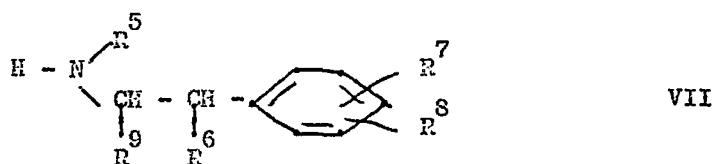
juntamente con formaldehido o sustancias que proporcionan formaldehido. Aquí se trabaja preferiblemente a temperatura elevada en presencia de un disolvente.

También se puede proceder de manera que se hace reaccionar un compuesto de formula general



en que "Hal" significa un átomo de halogeno, preferiblemente cloro o bromo, con un compuesto de formula general

30 5753

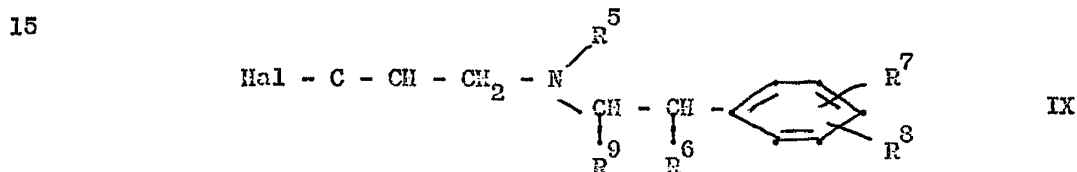


5 Aquí se trabaja preferiblemente a temperatura elevada en un disolvente, en presencia de una sustancia que reacciona de forma básica, por ejemplo alcoholato alcalino, amida sódica, carbonato potásico, una amina terciaria, o similares.

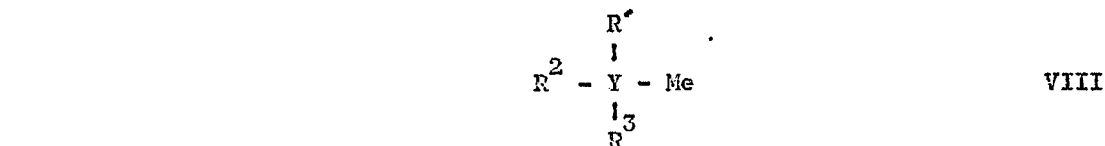
10 Otro camino consiste en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



con un compuesto de fórmula general

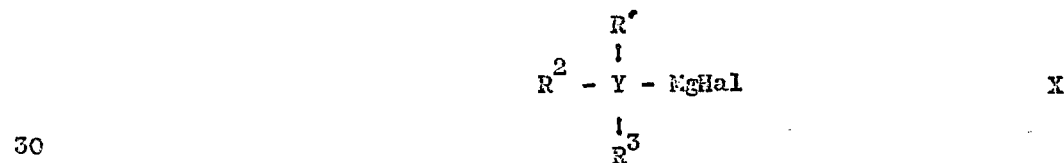


15 En esta fórmula "Hal" significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo. "Me" es un átomo de litio, sodio o potasio. En lugar del compuesto



20 se puede emplear también el correspondiente compuesto de Grignard, es decir en lugar de Me aparece entonces el grupo MgHal.

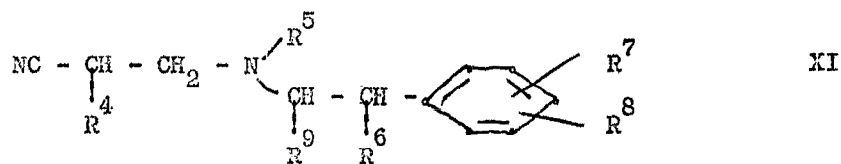
25 Otro camino para la fabricación de los nuevos compuestos consiste en que se condensa un compuesto de fórmula general



30



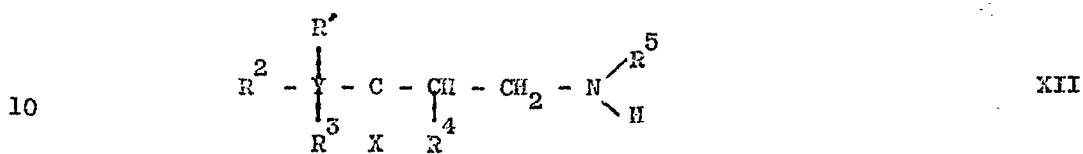
con un compuesto de formula general



5

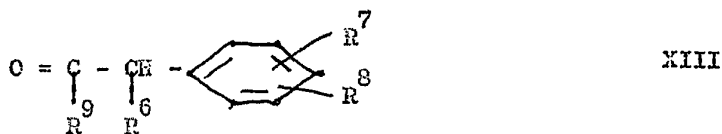
resultando, en presencia de agua, las correspondientes aminocetonas.

Se puede proceder tambien, de manera que se condensa reductoramente un compuesto de formula general



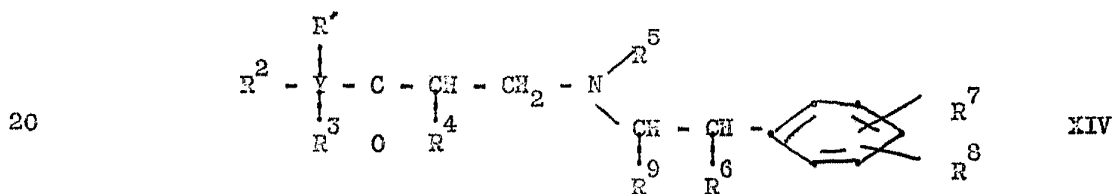
10

con un compuesto de formula general



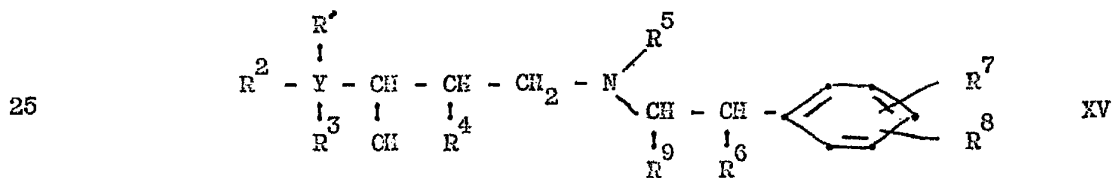
15

Finalmente, se puede proceder tambien, de manera que se hidrogena un compuesto de formula general



20

a un compuesto de formula general



25

por ejemplo por via catalitica con ayuda de un catalizador Raney.

Las bases asi obtenidas se pueden transformar eventualmente en sus sales o compuestos de amonio cuaternario.

30

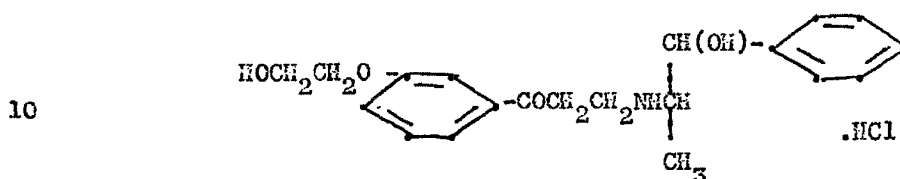
Los compuestos obtenidos, que contienen átomos



de carbono ópticamente activos, y que generalmente aparecen como racematos, pueden ser hechos reaccionar con un ácido ópticamente activo y seguidamente pueden ser separados, por precipitación o cristalización fraccionada, en los isómeros ópticamente activos.

5 En muchos casos se puede también proceder de manera que se emplean materiales de partida ópticamente activos.

EJEMPLO 16

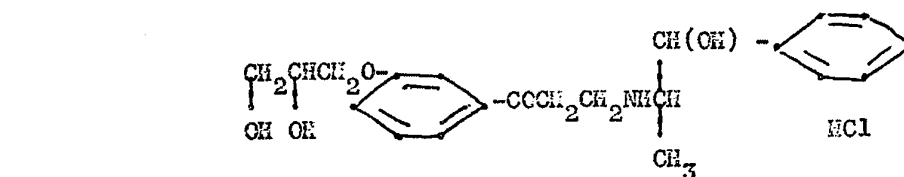


L-N- 3-fenil-3-oxi-propil-(2) - -amino-3-(2-oxi-etoxi)-propiofenona.
HCl.

15 Se disuelve 15,1 g. de L-norefedrina en 100 ml. de isopropanol y se mezclan con 18 ml. de solución de isopropanolica ClH hasta una reacción debilmente ácida. Entonces se añaden 3,6 g. de paraformaldehido y 18 g. de 3-(2-oxi-etoxi)-acetofenona y se calienta durante 5 horas al reflujo. Al enfriar, el producto final precipita en cristales blancos. El punto de fusión, después de re-

20 cristalizar a partir de isopropanol, es de 139 a 142°C.

EJEMPLO 17



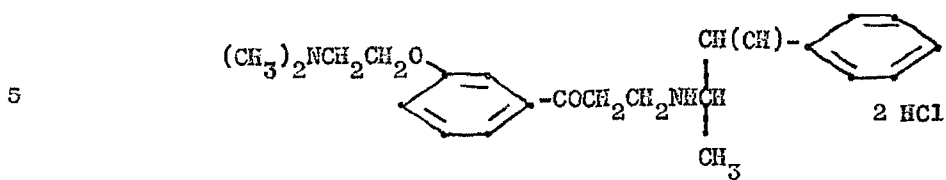
L- 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil - 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil-cetona. HCl.

30 Cuando se emplea como material de partida 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-propiofenona, y se procede como se describe en el ejemplo 1, resulta este compuesto. El punto de fusión después de re-



cristalizar a partir de etanol es de 150 a 153°C.

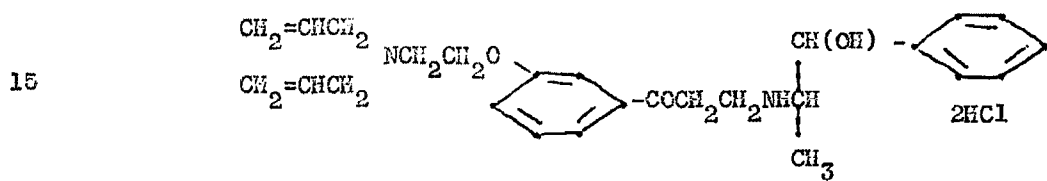
EJEMPLO 18



L-N- 3-fenil-3-oxi-propil-(2) - -amino-3-(2-dimetilaminoetoxi)-propiofenona. 2HCl

En este caso, el material de partida es 3-(2-dimetilaminoetoxi)-acetofenona. El punto de fusión de este compuesto está entre 186 y 188°C (recristalizado a partir de metanol).

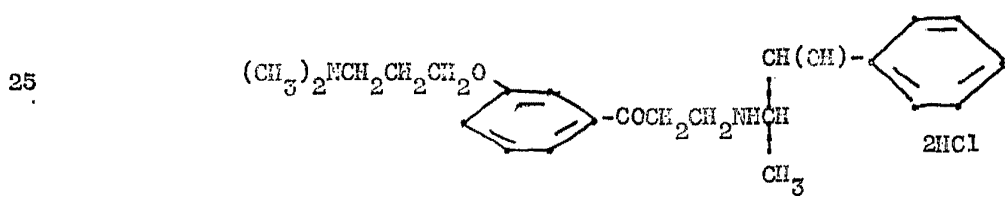
EJEMPLO 19



L-5-(2-dialilamino-etoxi)-fenil 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil -cetona. 2HCl.

Como material de partida se emplea 3-(2-dialilaminoetoxi)-acetofenona. El punto de fusión, después de recristalizar a partir de etanol, es de 183°C.

EJEMPLO 20



L-N- 3-fenil-3-oxi-propil-(2-) - -amino-3-(3-dimetilamino-propoxi)-propiofenona. 2HCl.

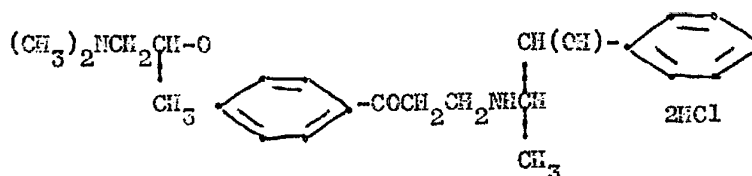
A partir de 3-(3-dimetilamino-propoxi)-acetofeno-



na se obtiene este compuesto. La preparaci3n es tal como se describe en el ejemplo 1. Recristalizado a partir de metanol, este compuesto funde entre 202 y 2049C.

EJEMPLO 21

5



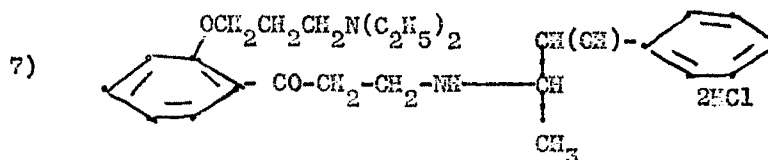
10

L-N- 3-fenil-3-oxi-propil-(2) - -amino-3-(1-dimetil-amino-isopropoxi)-propiofenona. 2HCl.

Como material de partida se emplea 3-(1-dimetil-amino-isopropoxi)-acetofenona y se trabaja tal como se describe en el ejemplo 1. Recristalizado a partir de etanol, el compuesto funde entre 162 y 1649C.

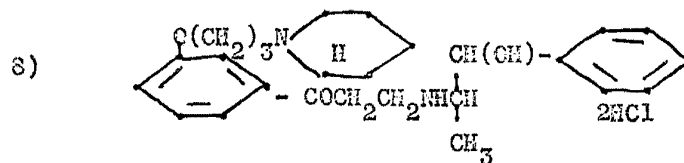
15

De manera analoga se sintetizaron tambien los siguientes compuestos:



20

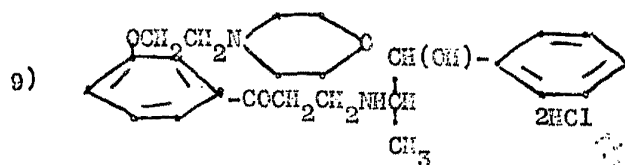
L-N- -3-fenil-3-oxi-propil-(2) - -amino-2-(3-dietil-amino-propoxi)-propiofenona. 2HCl. Punto de fusi3n 194 a 1969C (alcohol).



25

L-N- -3-fenil-3-oxi-propil-(2) - -amino-3-(3-piperidino propoxi)-propiofenona. 2HCl.

Punto de fusi3n 211 a 2139C (metanol).

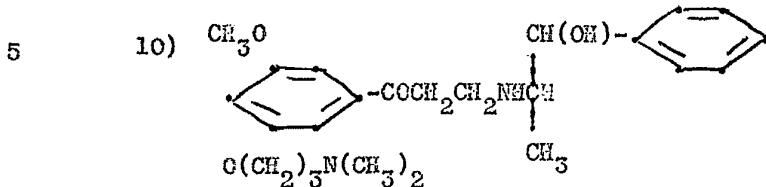


30



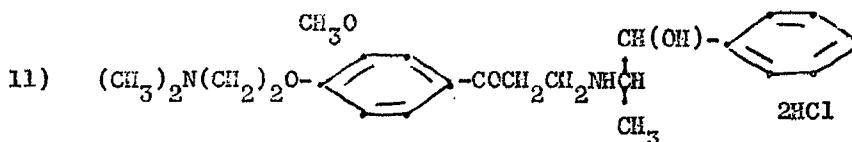
L-N- 3-fenil-oxi-propil-(2) - -amino-3-(2-morfolino-etoxi)-propio-
fenona. 2HCl.

Punto de fusión 194 a 196°C (etanol)



L-N- 3-fenil-3-oxipropil-(2) - -amino-3-metoxi-5-(3-dimetilamino-pro-
poxi)-propiofenona. 2HCl.

10 Punto de fusión 183 a 185°C (etanol).

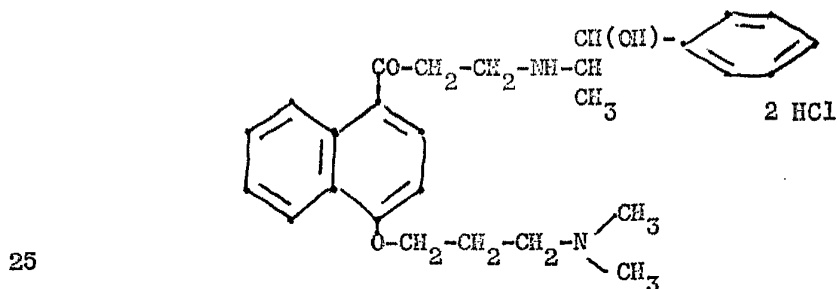


15 L-N- 3-fenil-3-oxi-propil-(2) - -amino-3-metoxi-4-(2-dimetilamino-
etoxi)-propiofenona. 2HCl.

Punto de fusión entre 200 y 202°C.(metanol).

EJEMPLO 22

20 2- 3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino -etil - 4- 3-dimetilamino-pro-
poxi -naftil-(1) -cetona. 2HCl.



30 Se hierven en baño maria 14,5 g. (0,047 moles) de
1-acetil-4-(3-dimetilamino propoxi)-naftalina-HCl, 8,7 g. (0,047 mo-
les) de 1-norefedrina.HCl y 2,5 g. (0,083 moles de paraformaldehido
en 100 ml. de isopropanol, con 5 gotas de HCl concentrado, durante dos
horas. Despues de una hora se añaden otros 3 g. (0,1 mol) de parafor

305753



maldehido. La solución se enfría, se mezcla con 100 ml. de acetona y se deja quieta durante un día. El clorhidrato precipitado se recristaliza a partir de metanol. Punto de fusión 202 a 205°C.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 9 de noviembre de 1963 bajo el número D 42899 IVb/12q y 21 de diciembre de 1963 nº D.43235 IVb/12q, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

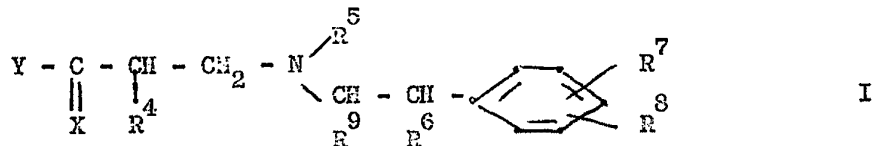
N O T A

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

15

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 235.035, o sea en un procedimiento para la fabricación de nuevas aminocetonas de fórmula general

20



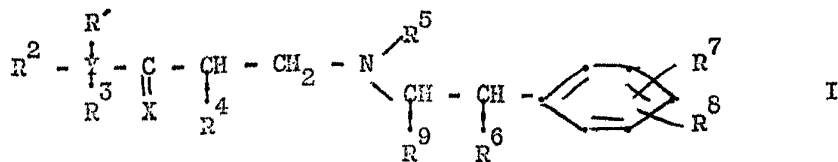
caracterizadas por que se utilizan materiales de partida, en los que Y es un resto aromático de varios núcleos condensados, en el que uno o varios de los núcleos pueden estar saturados y el resto Y puede estar simple- o múltiplemente sustituido.

25

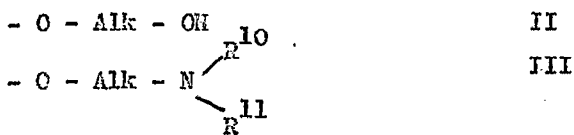
2.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 235.035, o sea en un procedimiento para la fabricación de nuevos compuestos de fórmula general

30

30 5753



5 caracterizadas por que se utilizan materiales de partida en que R¹ es el resto:



10 en que "Alk" significa un grupo alcoholeno recto o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y significan hidrógeno o grupos alcoholo inferiores, que pueden estar cerrados entre si o con el grupo Alk en un anillo de 5,6 o 7 miembros que
 15 contiene eventualmente otro heteroatomo y/o está sustituido por un grupo alcoholo, acilo, bencilo, oxialcoholo, alcoxialcoholo, ester-carboxílico, o amidacarboxilica.

3.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL nº. 285.035

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

Esta Memoria consta de veinte y una hoja escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

9 FEB. 1965

Albano de Elizabeta
 P. A.

25

30 5753

M. Ob