

316907



P.- 29.854

D 45305 IV b/12 o

1965

316907

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 28 de Agosto de 1965, con el núm. 316.907

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

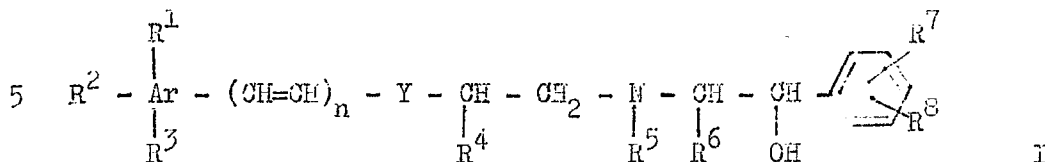
a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS

ROESSLER, entidad alemana establecida en Weissfrauenstrasse 9,

Frankfurt (Main), República Federal Alemana, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS FARMACEUTICOS AMINICOS"

El invento se refiere a la fabricación de nuevos compuestos farmacéuticamente valiosos de la fórmula general:

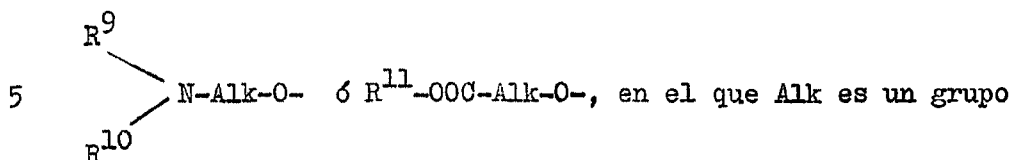


así como de sus sales, compuestos de amonio cuaternario o isómeros ópticamente activos en que R¹, R² y R³ son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno, grupos alcoholo, hidroxii-

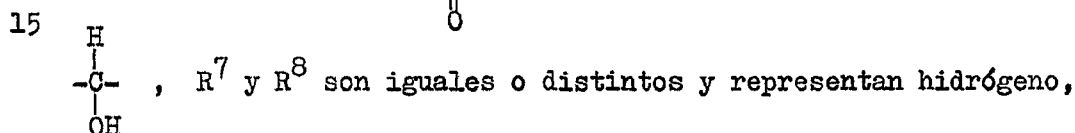
316907



lo, alcoxilo, nitro, amino, dialcoholamino, acilamino o trifluorometilo y también pueden formar dos a dos un grupo metileno-dioxi, y R¹ puede ser además un grupo HO-Alk-O-,



alcoholeno recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos y significan hidrógeno, grupos alcoholo inferior, que también pueden estar cerrados en un anillo de 5 a 7 miembros, y R¹¹ es un grupo alcoholo inferior, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o distintos y representan hidrógeno o grupos metilo, Ar es un radical aromático, eventualmente condensado, que puede estar también parcialmente saturado, Y significa la agrupación $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ ó

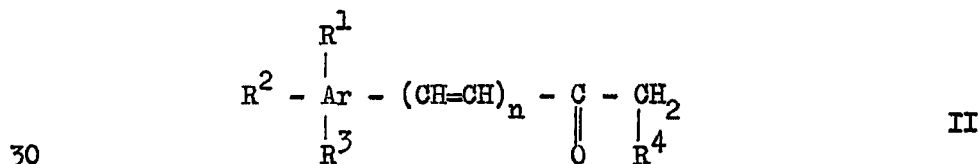


halógeno, grupos alcoholo, hidroxilo o metoxilo y n significa un número entero de 1 a 3.

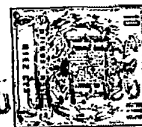
20 Los nuevos compuestos son medicamentos valiosos y son especialmente apropiados para el tratamiento de las enfermedades de la circulación, mostrando una larga duración de su actividad.

Según el invento se pueden fabricar los nuevos compuestos, de manera de por sí conocida

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general



316907



y eventualmente en los compuestos obtenidos se reduce el grupo ceto a un grupo hidroxilo, y/o eventualmente se transforma en una sal y/o eventualmente en un compuesto de amonio cuaternario.

5 Como disolventes inertes para el procedimiento a) se emplean preferiblemente alcoholes. Además se puede emplear acético glacial o dioxano. De manera conveniente se mantienen para esto temperaturas entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120° C.

10 La transformación del grupo ceto en un grupo alcohol puede tener lugar con ayuda de un agente de reducción, tal como aluminio-hidruro de litio o boro-hidruro de sodio.

Los compuestos fabricados según el procedimiento de acuerdo con el invento, que contienen átomos de carbono ópticamente
15 activos y generalmente aparecen como racematos, pueden ser separados de manera de por sí conocida en sus isómeros ópticamente activos. Por ejemplo, pueden ser hechos reaccionar con un ácido ópticamente activo, y pueden ser separados por cristalización fraccionada. En muchos casos es también posible, sin
20 embargo, partir de materiales de partida que están presentes en la forma ópticamente activa.

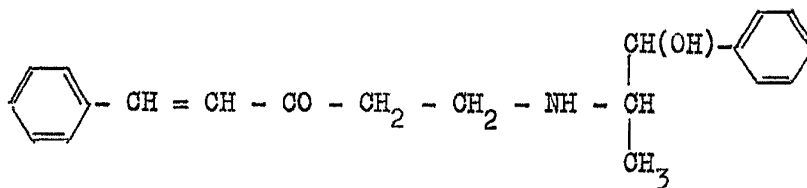
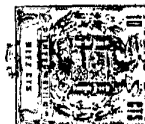
El procedimiento b) se puede llevar a cabo en alcohol, dioxano, benzol o dimetil-formamida como disolvente, convenientemente a temperaturas de 25 a 120° C.

25 Para el procedimiento c) se aconseja utilizar agua o un alcohol como disolvente a temperaturas de 80 a 120° C.

Ejemplo 1:

5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-fenil-penten-(1)-
30 ona-(3)

316907

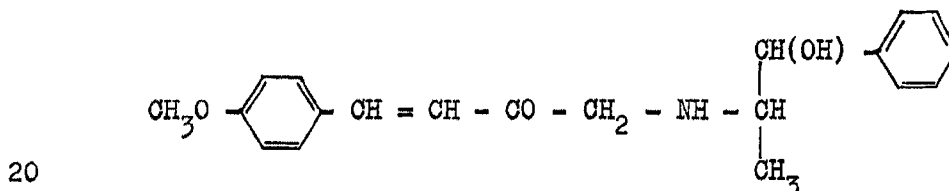


5

14,6 g. de benzalacetona, 18,7 g. de L-norefedrina-HCl y 4 g. de paraformaldehido son calentados a reflujo en 75 ml. de isopropanol. Después de $\frac{1}{2}$ hora se añaden otros 1,5 g. de paraformaldehido y se sigue calentando durante una hora. Seguidamente se diluye con 200 ml. de acetona, después de lo cual al enfriar precipita la sal de HCl o clorhidrato de la aminocetona. Se recristaliza a partir de isopropanol. P. de f. 181 a 183° C.

Ejemplo 2:

15 5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(4-metoxifenil)-penten-(1)-ona-(3)



20

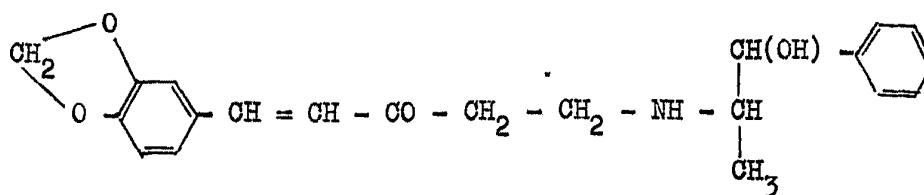
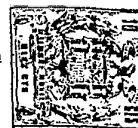
17,6 g. de anisal-acetona, 18,7 g. de L-norefedrina-HCl y 4 g. más 1,5 g. de paraformaldehido son hechos reaccionar y elaborados en 75 ml. de isopropanol como en el ejemplo 1. La sal de HCl es recristalizada a partir de metanol. P. de F. 185 a 186° C.

Ejemplo 3:

5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(3,4-metilendioxi-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

30

316907



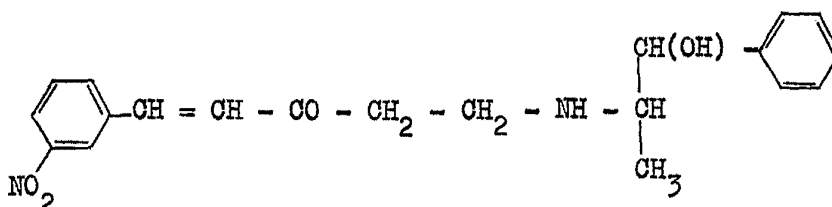
5

38 g. de piperonal-acetona, 37,4 g. de L-norefedrina-HCl y 8 g. de paraformaldehido son calentados a reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora en 100 ml. de isopropanol. Se diluye con 200 ml. de acetona y se enfría. La sal de HCl es recristalizada a partir de metanol al 90 %. P. de f. 198 a 199^o C.

Ejemplo 4:

5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(3-nitrofenil)-penten-(1)-ona-(3)

15



20

19,1 g. de m-nitrobenzalacetona, 18,7 g. de L-norefedrina-HCl y 4 g. de paraformaldehido son calentados sobre baño maría durante una hora en 75 ml. de isopropanol. Se diluye con 150 ml. de acetona y se recristaliza la sal de HCl a partir de metanol. P. de f. 202 a 204^o C.

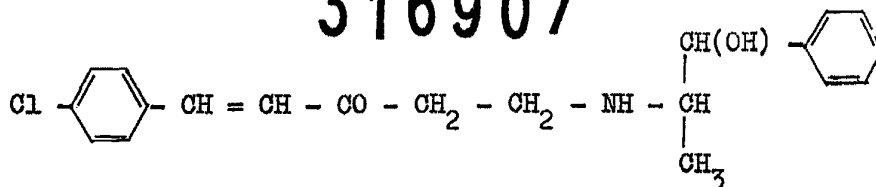
25

Ejemplo 5:

5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-cloro-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

30

316907

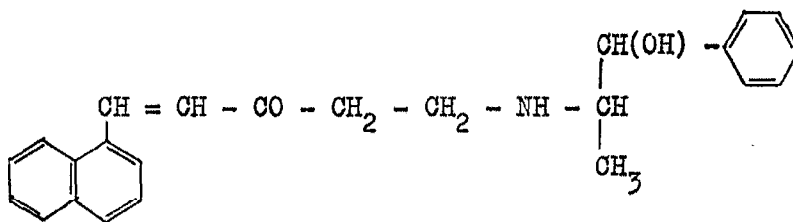


5 14,5 g. de p-clorobenzalacetona, 15,0 g. de L-norefedrina-HCl y 3 g. de paraformaldehido son calentados sobre baño maría en 100 ml. de isopropanol. Seguidamente se añaden 1,5 g. de paraformaldehido y se sigue calentando durante una hora más. Se diluye con 200 ml. de acetona y se recristaliza la sal de
 10 HCl a partir de metanol. P. de F. 191 a 192° C.

Ejemplo 6:

5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-naftil-(1)-penten-(1)-ona-(3)

15



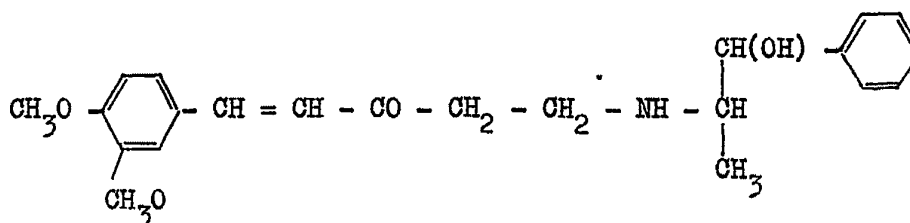
20

33 g. de alfa-naftalacetona, 31,2 g. de L-norefedrina-HCl y 6 g. más 1,5 g. de paraformaldehido son hechos reaccionar y elaborados análogamente al ejemplo 1 en 150 ml. de isopropanol.
 25 La sal de HCl es recristalizada a partir de acético glacial. P. de F. 185° C.

Ejemplo 7:

5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(3,4-dimetoxi-fenil)-
 30 penten-(1)-ona-(3)

316907



5

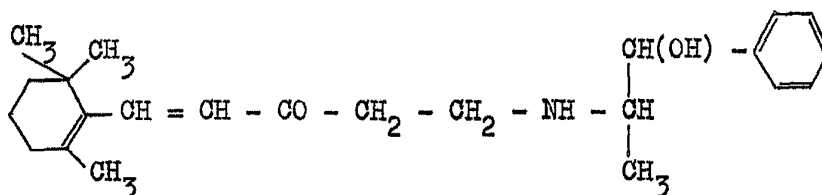
20,6 g. de 3,4-dimetoxi-benzalacetona, 18,7 g. de L-norefedrina-HCl y 4,5 g. de paraformaldehido son calentados durante una hora sobre baño maría en 75 ml. de isopropanol. Seguidamente se añaden otros 1,5 g. de paraformaldehido y se sigue calentando durante una hora. Subsiguientemente se separa por destilación el disolvente, se disuelve el residuo en acetona por calentamiento y se mezcla con el mismo volumen de éster acético. En el espacio de 3 días resulta la sal de HCl. Se recristaliza a partir de metanol. P. de F. 185 a 187° C.

15

Ejemplo 8:

5- $\sqrt{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1- $\sqrt{1}$,1,3-trimetil-ciclohexen-(2)-il-(2)-penten-(1)-ona-(3)

20



38,5 g. de beta-ionona, 37,5 g. de L-norefedrina-HCl y 6 g. más 6 g. de paraformaldehido son hechos reaccionar y elaborados análogamente al ejemplo 1 en 150 ml. de isopropanol. La sal de HCl es recristalizada a partir de isopropanol. P. de F. 170° C.

30

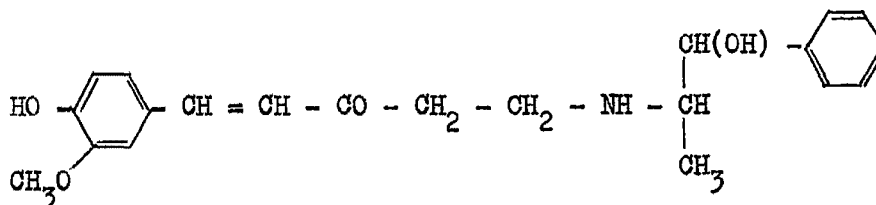
316907



Ejemplo 9:

5-3-fenil-3-hidroxi-propil(2)-amino7-1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

5

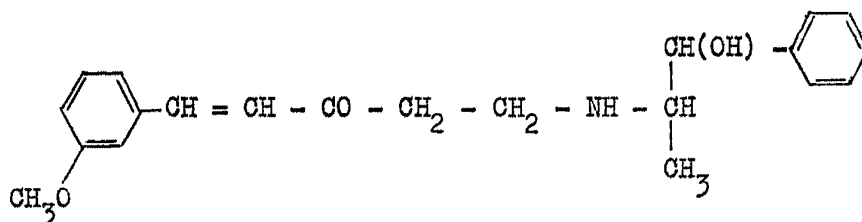


28,8 g. de vanillin-acetona, 28 g. de L-norefedrina-HCl y
 10 4,5 g. de paraformaldehido son calentados durante una hora sobre baño maría en 150 ml. de isopropanol. Seguidamente se añaden otros 3 g. de paraformaldehido y se sigue calentando durante $\frac{1}{2}$ hora. Se introduce con agitación en 200 ml. de éster acético y se recristaliza la sal de HCl a partir de etanol. P. de
 15 F. 182° C.

Ejemplo 10:

5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino7-1-(3-metoxi-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

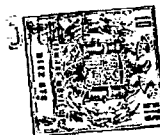
20



25 52,8 g. de m-metoxibenzalacetona, 56,2 g. de L-norefedrina-HCl y 9 g. más 9 g. de paraformaldehido son hechos reaccionar y elaborados análogamente al ejemplo 9. La sal de HCl es recristalizada a partir de isopropanol. P. de F. 186° C.

30

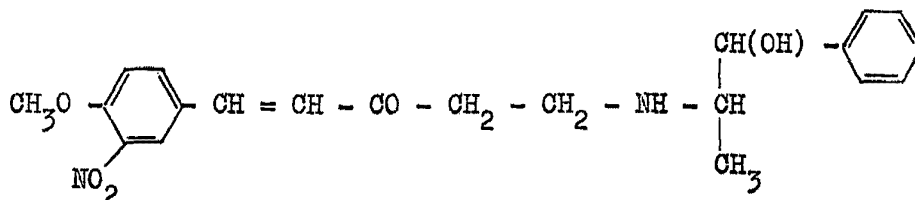
316907



Ejemplo 11:

5- $\sqrt{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-penten-(1)-ona-(2)

5



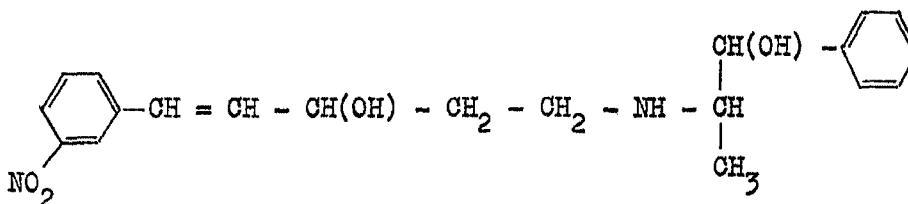
33 g. de 3-nitro-4-metoxi-benzalacetona, 28 g. de L-nore-
 10 fedrina-HCl y 4,5 g. de paraformaldehido son calentados sobre
 baño maría en 700 ml. de isopropanol. Después de una hora se
 añaden otros 4,5 g. de paraformaldehido y se sigue calentando
 durante una hora. La sal de HCl precipita al enfriar desde la
 solución de reacción. Se recrystaliza a partir de metanol.

15 P. de F. 204^o C.

Ejemplo 12:

5- $\sqrt{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(3-nitro-fenil)-3-
 hidroxi-penteno- (1)

20



25 20 g. de 5- $\sqrt{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(3-nitro-
 fenil)-penten-(1)-ona-(3) son reducidos a la temperatura ambien-
 te con 6 g. de borohidruro de sodio en 350 ml. de etanol. Des-
 pués de una hora se descompone con 150 ml. de agua, se separa
 por destilación el disolvente y se recoge el residuo en éter.

30 Con HCl etanólico se precipita la sal de HCl y se recrystaliza

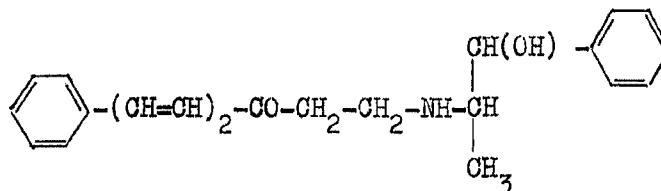
316907



a partir de isopropanol. P. de F. 147° C.

Ejemplo 13:

7-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-fenil-heptadien-(1,3)-
5 ona-(5)



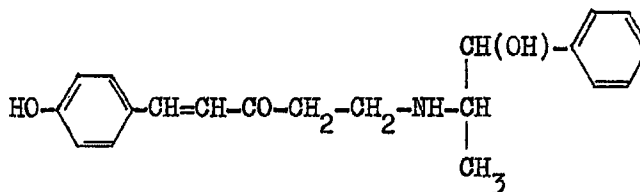
10

34,4 g. de cinamiliden acetona, 37,5 g. de L-norefedrina-HCl y 6 g. más 3 g. de paraformaldehido son hechos reaccionar y elaborados análogamente al ejemplo 1 en 150 moles de isopropanol. Se recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 22 g. de
15 sal de HCl con p.de f. de 190° C.

Ejemplo 14:

5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-hidroxi-fenil)-
penten-(1)-ona-(3)

20



25 19 g. de p-acetoxibenzalacetona, 18,7 g. de L-norefedrina-HCl y 3 g. más 3 g. de paraformaldehido son hechos reaccionar y elaborados análogamente al ejemplo 1 en 75 ml. de isopropanol. La sal de HCl del compuesto p-acetoxi es desacetilada por caldeo durante una hora en etanol al 90 % con adición de HCl al 1 %.
30 La solución es concentrada y la sal de HCl precipitada es re-

316907

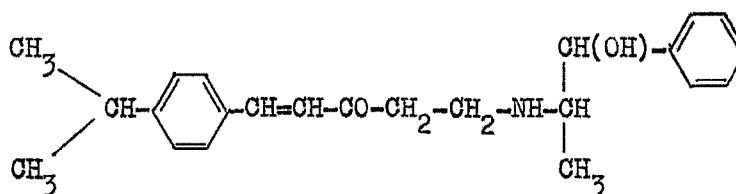


cristalizada a partir de etanol. P. de F. 198° C; rendimiento:
11 g.

Ejemplo 15:

5 5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-isopropil-fenil)-
penten-(1)-ona-(3)

10

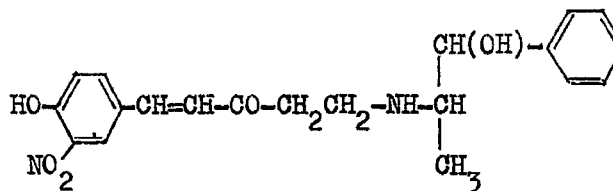


54 g. de p-isopropilbenzalacetona, 54 g. de L-norefedrina-
HCl y 6 g. más 3 g. de paraformaldehido fueron hechos reaccio-
nar y elaborados análogamente al ejemplo 1 en 150 ml. de isopro-
panol. La sal de HCl fué recristalizada a partir de isopropanol.
15 P. de f. 185° C. Rendimiento: 15 g.

Ejemplo 16:

20 5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-3-nitro-4-hidroxi-
fenil-7-penten-(1)-ona-(3)

25



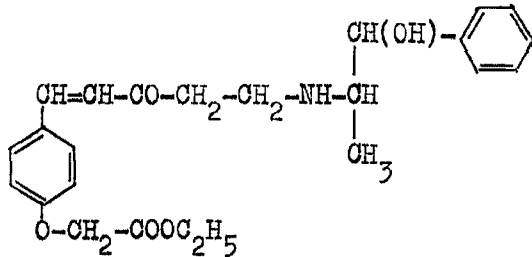
50 g. de 4-acetoxi-3-nitro-benzalacetona, 37,5 g. de L-
norefedrina-HCl y 6 g. más 6 g. de paraformaldehido fueron he-
chos reaccionar análogamente al ejemplo 14 en 200 ml. de iso-
propanol y subsiguientemente fueron desacetilados en 300 ml. de
30 etanol al 80 % y 10 ml. de HCl concentrado. La sal de HCl fué

recristalizada a partir de etanol. P. de F. 188° C; rendimiento:
14 g.

Ejemplo 17:

- 5 5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-carbetoximetoxi-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

10

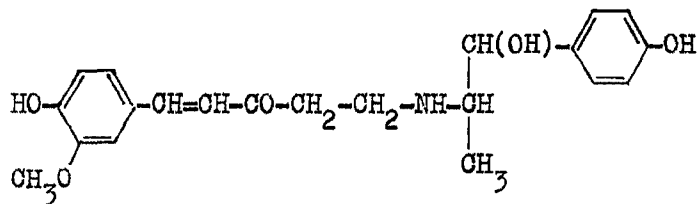


- 15 65 g. de p-carbetoximetoxibenzalacetona, 49 g. de L-norefedrina-HCl y 8 g. más 8 g. de paraformaldehido fueron hechos reaccionar análogamente al ejemplo 1 en 400 ml. de isopropanol. La sal de HCl fué recristalizada a partir de etanol. P. de F. 188° C; rendimiento: 25 g.

Ejemplo 18:

- 20 5-3-(4-hidroxi-fenil)-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

25



- 30 96 g. de 4-acetoxi-3-metoxi-benzalacetona, 83,5 g. de L-p-hidroxinorefedrina-HCl y 12,3 g. más 12,3 g. de paraformaldehido fueron hechos reaccionar análogamente al ejemplo 14 en 1100 ml. de etanol, y subsiguientemente fueron desacetilados en 500 ml. de

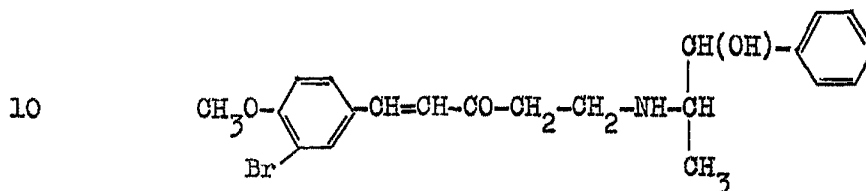
316907



etanol al 90 % y 20 ml. de HCl concentrado. La sal de HCl fué
recristalizada a partir de isopropanol. P. de F. 196º C; rendi-
miento: 42 g.

5 Ejemplo 19:

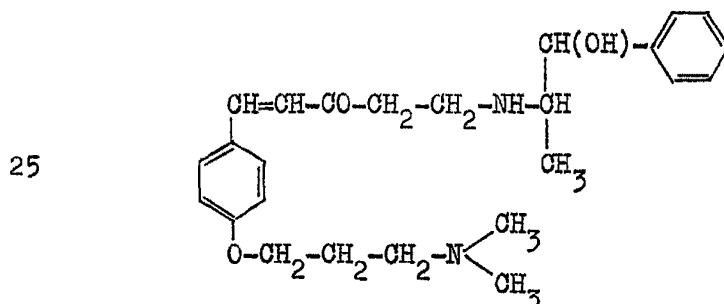
5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-7-1-(3-bromo-4-metoxi-
fenil)-penten-(1)-ona-(3)



La sal de HCl de este compuesto fué preparada análogamente
al ejemplo 1 a partir de 22 g. de m-bromanisalacetona, 16,7 g.
15 de L-norefedrina-HCl y 5,4 g. de paraformaldehido en 120 ml. de
isopropanol y fué recristalizada a partir de etanol al 90 %.
P. de F. 195º C; rendimiento: 9 g.

Ejemplo 20:

20 5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-7-1-4-(3-dimetilamino-
propoxi)-fenil-7-penten-(1)-ona-(3)



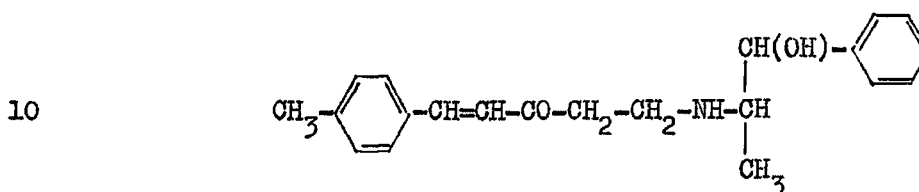
El diclorhidrato de este compuesto fué preparado análogamente
30 al ejemplo 1 a partir de 56 g. de 4-(3-dimetilaminopropoxi)-ben-



zalacetona-HCl, 37 g. de L-norefedrina-HCl y 12 g. de paraformaldehido en 200 ml. de isopropanol, y fué recristalizado a partir de acético glacial. P. de f. 205° C.

5 Ejemplo 21:

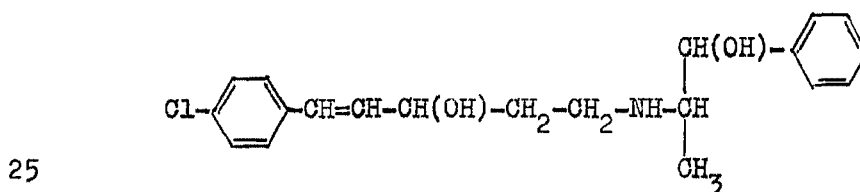
5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(p-tolil)-penten-(1)-ona-(3)



El clorhidrato fué preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 32 g. de p-tolilidenacetona, 39 g. de L-norefedrina-
15 HCl y 6 g. más 6 g. de paraformaldehido en 150 ml. de isopropanol y fué recristalizado a partir de metanol. P. de F. 188° C; rendimiento: 36 g.

Ejemplo 22:

20 5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-penteno-(1)



11 g. de 5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-cloro-fenil)-penten-(1)-ona-(3). HCl son suspendidos en 100 ml. de etanol y son reducidos con una solución de 2 g. de borohidruro
30 de sodio en 50 ml. de etanol. Después de una hora, se mezcla

316907



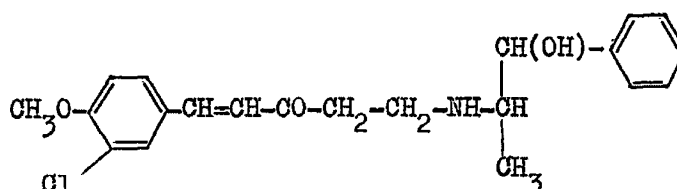
con 10 ml. de NaOH al 10 %, se separa por destilación el disolvente y se recoge el residuo en éter. A partir de la solución etérea se precipita el clorhidrato con HCl isopropanólico, y se recristaliza a partir de etanol. P. de F. 192° C; rendimiento:

5 9 g.

Ejemplo 23:

5-3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-metoxi-3-clorofenil)-
penten-(1)-ona-(3)

10



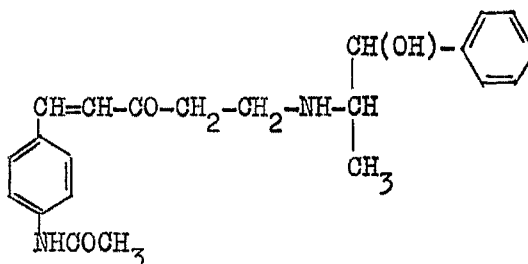
15 8 g. de m-cloranisalacetona, 7,1 g. de L-norefedrina-HCl y 1,1 g. más 1,1 g. de paraformaldehído fueron hechos reaccionar análogamente al ejemplo 1 en 120 ml. de isopropanol. La sal de HCl fué recristalizada a partir de etanol. P. de F. 202° C; rendimiento: 4 g.

20

Ejemplo 24:

5-2-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-1-(4-acetamino-fenil)-
penten-(1)-ona-(3)

25



30

316907

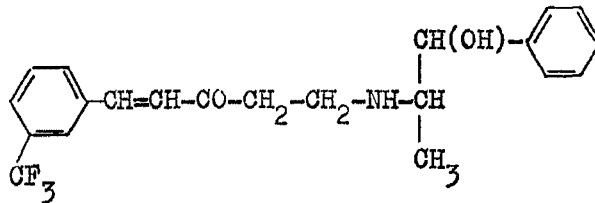


El clorhidrato fué preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 10 g. de p-acetamino benzalacetona, 9,2 g. de L-norefedrina-HCl y 1,5 g. más 1,5 g. de paraformaldehido en 150 ml. de isopropanol, y fué recristalizado a partir de etanol al 90 %. P. de f. 218-219° C; rendimiento: 8 g.

Ejemplo 25:

5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1-(3-trifluorometil-fenil)-penten-(1)-ona-(3)

10



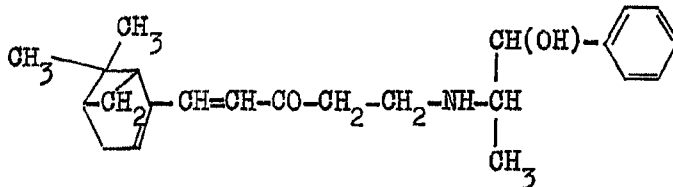
15 La sal de HCl fué preparada análogamente al ejemplo 1 a partir de 13,0 g. de m-trifluorometil-benzalacetona, 11,4 g. de L-norefedrina-HCl y 1,8 g. más 1,8 g. de paraformaldehido en 130 ml. de isopropanol, y fué recristalizada a partir de isopropanol. P. de f. 192° C; rendimiento: 6 g.

20

Ejemplo 26:

5- $\overline{3}$ -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -1- $\left\{5,5\text{-dimetil-biciclo-}\overline{1,2,2}\text{-hepten-(1)-il-(1)}\right\}$ -penten-(1)-ona-(3)

25



35 g. de 1- $\left\{5,5\text{-dimetil-biciclo-}\overline{1,2,2}\text{-hepten-(1)-il-(1)}\right\}$ -buten-(1)-ona-(3), 34 g. de L-norefedrina-HCl y 5,1 g. más 5,1 g.

316907



de para formaldehido fueron hechos reaccionar análogamente al ejemplo 1 en 250 ml. de isopropanol. El clorhidrato fué recristalizado a partir de etanol con adición de agua. P. de F. 224° C; rendimiento: 22g.

5

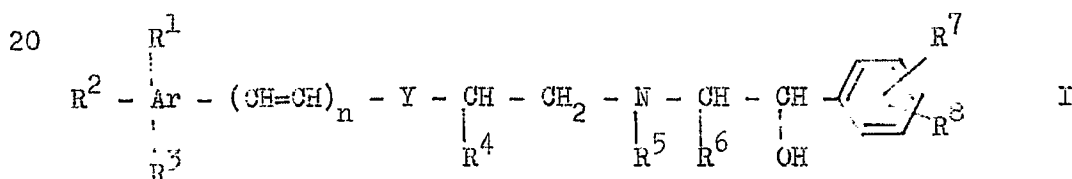
Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 29 de agosto de 1964, bajo el nº D 45305 IV b/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- N O T A -

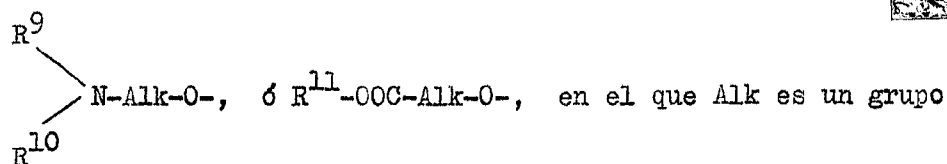
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la fabricación de compuestos farmacéuticos amínicos de fórmula general

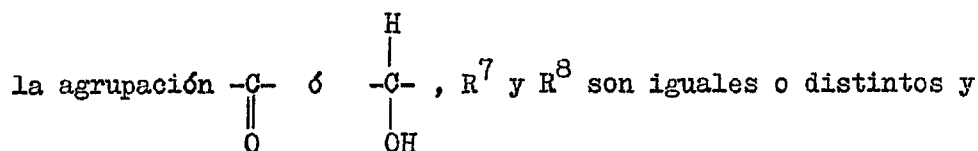


así como de sus sales, compuestos de amonio cuaternario o isó-
 25 meros ópticamente activos, en que R¹, R² y R³ son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno, grupos alcohol, hidroxilo, alcoxilo, nitro, amino, dialcoholamino, acilamino o trifluorometilo y también pueden formar dos a dos un grupo metileno-dioxi y R¹ puede ser además un grupo HO-Alk-O- ,

30

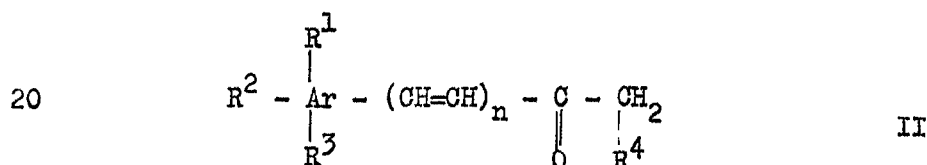


alcohileno recto o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, y
 5 R^9 y R^{10} son iguales o distintos y significan hidrógeno, grupos
 alcoholo inferiores, que también pueden estar cerrados en un
 anillo de 5 a 7 miembros, y R^{11} es un grupo alcoholo inferior,
 R^4 , R^5 y R^6 son iguales o distintos y representan hidrógeno o
 grupos metilo, Ar es un radical aromático, eventualmente conden-
 10 sado, que puede estar también parcialmente saturado, Y significa

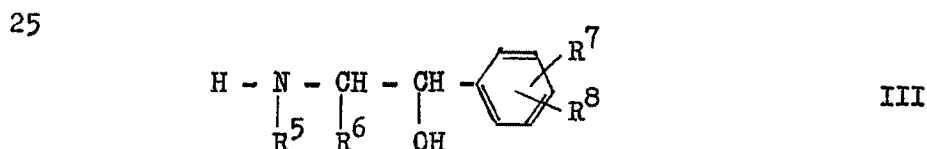


representan hidrógeno, halógeno, grupos alcoholo, hidroxilo o
 15 metoxilo y n significa un número entero de 1 a 3, caracterizado
 porque, de manera de por sí conocida

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

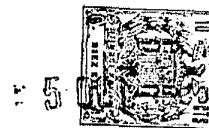


con un compuesto de fórmula general



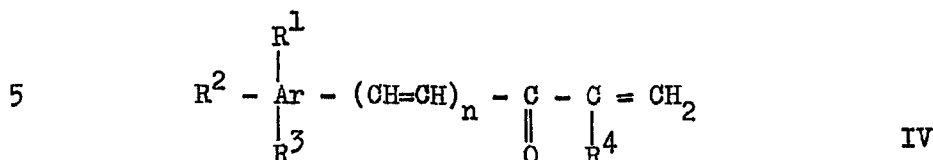
en presencia de formaldehido o de una sustancia que proporciona
 30 éste en presencia de un disolvente inerte a la temperatura de

316907



ebullición, o

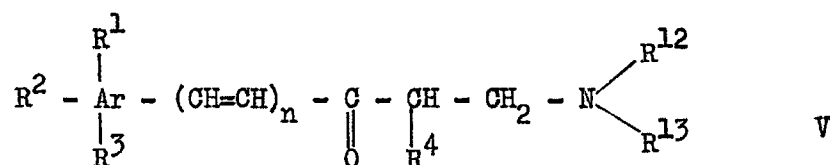
b) a un compuesto de fórmula general



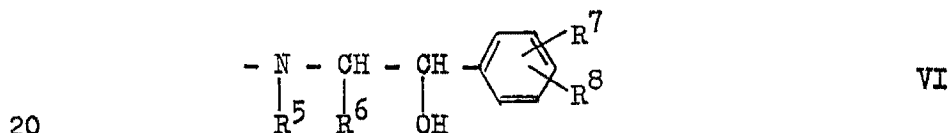
se añade un compuesto de fórmula general III, o

c) en un compuesto de fórmula general

10



15 en la que R^{12} y R^{13} son radicales alcohilo inferiores, se intercambia el grupo amino por un radical de fórmula general



y eventualmente en los compuestos obtenidos se reduce el grupo ceto a un grupo hidroxilo y/o eventualmente se transforma en una sal y/o eventualmente en un compuesto de amonio cuaternario.

25 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos del proceso son separados en sus isómeros ópticamente activos.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan como materiales de partida isómeros ópticamente activos.

30



4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado, porque se utilizan como materiales de partida sales de amina o se transforman los compuestos obtenidos en sales y/o en compuestos de amonio cuaternario.

5 5.- Un procedimiento para la fabricación de compuestos farmacéuticos amínicos.

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 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1 Feb 1960

P.A.

Alicia de Euzkadi
Por Fecora