

323506

- 2 -



24 FEB. 1965

donde R significa un resto acílico, R_1 un resto arílico, R_2 un resto aralquílico y R_3 un radical amínico terciario alifático.

5. Como restos acílicos entran, ante todo, en consideración los restos de alcancilo inferior, tales como los restos de acetilo, propionilo o butirilo.

10. Los restos arílicos son, ante todo, restos fenílicos. Los restos aralquílicos son, ante todo, los restos de fenil-alquilo inferior, por ejemplo, los restos de bencilo o 1- ó 2-feniletilo. Los mencionados restos de arilo y aralquilo pueden estar sin sustituir en el anillo aromático o estar sustituidos una, dos o varias veces. Los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, restos de alquilo inferior, tales como restos de metilo, etilo, propilo o isopropilo o restos de butilo rectos o ramificados, unidos en cualquier posición, radicales alcoxi inferior, especialmente radicales de metoxi, propoxi o butoxi o átomos de halógeno, ante todo, átomos de fluor, cloro o bromo o el radical trifluormetilo.

15. Como radical amino terciario alifático entra en consideración un radical amino que está sustituido por un resto bivalente o dos restos monovalentes de carácter alifático. Sustituyentes del radical amino pueden ser, ante todo, los restos de alquilo, tales como restos de alquilo inferior, por ejemplo, los mencionados, o restos de alquileno rectos o ramificados, tal como, por ejemplo, restos de butileno-(1,4), pentileno-(1,5), 1,5-dimetilpentileno-(1,5), hexileno-(1,6), hexileno-(1,5) o

20.

25.

30.



restos de oxa-, aza- o tialquileno, especialmente aquéllos que con el átomo de nitrógeno dan como máximo 8 miembros de anillo, tal como, por ejemplo, 3-oxa- ó -tiapentileno-(1,5), 3-metil-3-azahexileno-(1,6), 3-etil-1,5-dimetil-3-azapentileno-(1,5) ó 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5).

El radical amino terciario alifático es en primer lugar un radical de pirrolidino, piperidino, morfolino, tiamorfolino o N'-alquilo inferior-piperacino, tal como el radical N'-metilpiperacino, ante todo, sin embargo, un radical di-alquilo inferior-amino, tal como el radical dietilamino o mejor aún el radical dimetilamino.

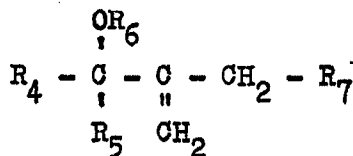
Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, ante todo, un efecto analgético como se ha podido comprobar en experimentos con animales, por ejemplo, en el ratón. Además tienen eficacia como antagonistas de la morfina. Los compuestos se pueden emplear por lo tanto como analgéticos. Además actúan diuréticamente, por ejemplo, en las ratas, conejos, gatos y en el perro y poseen además un efecto antitosivo y espasmolítico. Por lo tanto se pueden también en este aspecto, emplear como medicamentos.

Además, los compuestos se pueden emplear como productos de partida o productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos.

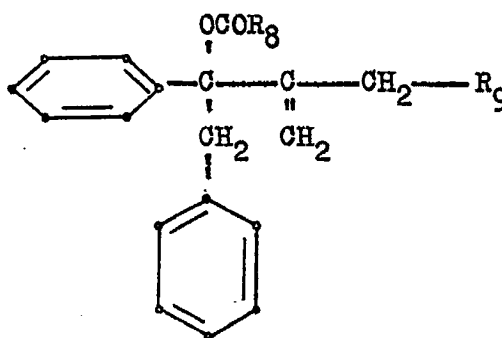
Especialmente valiosos con respecto a su efecto farmacológico son los compuestos de fórmula

323506

- 4 -



- donde R_4 significa un radical de fenilo, sustituido, por ejemplo, como arriba indicado o preferentemente sin sustituir, R_5 es un radical bencílico, sustituido como arriba indicado o preferentemente sin sustituir, R_6 un resto de alcancilo inferior y R_7 un radical piperidino, N-alquilo inferior-piperacino, morfolino o especialmente un radical pirrolidino o, ante todo, un radical dialquilo inferior-amino, tal como el radical dietilamino o muy especialmente el radical dimetilamino, especialmente los compuestos de fórmula
- 5.
- 10.



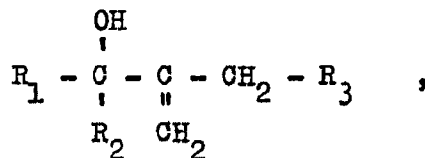
- donde R_8 significa el radical metilo o etilo y R_9 el radical pirrolidino ó R_8 el radical metilo y R_9 el radical dimetilamino y, ante todo, el 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno.
- 15.

Los nuevos compuestos se obtienen según



métodos en sí ya conocidos.

Por ejemplo se procede acilando un compuesto de fórmula



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados.

5.

La acilización se puede efectuar, por ejemplo, mediante reacción con un medio de acilización, por ejemplo, con el ácido deseado, preferentemente en forma de sus derivados funcionales, tales como halogenuros, especialmente cloruros, amidas reactivas, tal como imidazoluros o anhídridos, por ejemplo, anhídridos interiores, tales como cetenos o éster enólico, tal como, por ejemplo, acetato isopropenílico, o en presencia de un medio de condensación, tal como carbodiimida dicitclohexílico y compuestos similares.

10.

15.

20.

Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los materiales finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en forma en sí conocida, por ejemplo, con álcalis o intercambiadores de iones, en las bases libres. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacción

323506

- 6 -



24 FEB 1965

- con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquéllos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados como ejemplo: los hidrácidos halogenados,
5. los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascorbínico, maleico, hidroximaleico,
10. pirogálico o lavulínico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico,
15. etilenosulfónico; el ácido halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

- Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tal como, por ejemplo, los picratos, se pueden
20. usar también para la limpieza de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus
25. sales se han de entender en lo anterior y a continuación bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales.

- La invención se refiere también a aquellas
30. formas de ejecución del procedimiento según las cua-

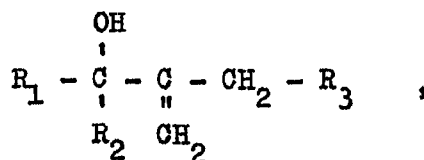


les se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de la reacción se presenta en caso dado en forma de una de sus sales.

5. Así se puede emplear especialmente el compuesto hidroxílico a acilar en forma de sus sales de O, tales como las sales O-metálicas, por ejemplo, las sales O-metal alcalino, tales como las sales de sodio o potasio, o las sales de O-halogenuro de magnesio, tal como las sales de bromuro de magnesio, tal y como se forman, por ejemplo, en la obtención de los materiales de partida según la reacción de Grignard, es decir, que el complejo que se obtiene en la reacción de Grignard se puede hacer reaccionar directamente con el medio de acilización.

10. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos preferentes arriba mencionados.

15. Los alcoholes empleados como materiales de partida de fórmula

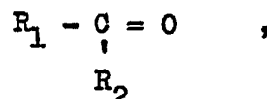


323506

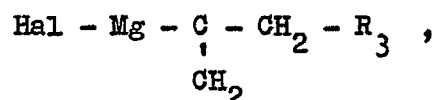
- 8 -



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado, se pueden, por ejemplo, obtener haciendo reaccionar una cetona de fórmula



5. donde R_1 y R_2 tienen el significado indicado al principio, con un compuesto de fórmula



donde R_3 tiene el significado indicado anteriormente y Hal puede significar cloro, bromo o yodo, y en caso dado se descompone el complejo obtenido.

10. La reacción de los compuestos mencionados se efectúa en forma en sí conocida, preferentemente bajo presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo, de un éter, tal como tetrahidrofurano. La descomposición del complejo obtenido se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis.

15. Los racematos obtenidos se pueden descomponer en los antípodos ópticos según métodos conocidos, por ejemplo, como sigue: Las bases racémicas, disueltas en un disolvente inerte adecuado, se hacen reaccionar con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo, a base de su distinta solubilidad, en los diastereómeros, de
- 20.



los cuales se pueden liberar los antípodos de las nuevas bases mediante reacción con medios alcalinos.

- Acidos ópticamente activos especialmente usuales son las formas D y L del ácido tartárico,
5. ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico o ácido quínico. La separación se puede efectuar también, por ejemplo, recristalizando el racemato puro obtenido en disolvente ópticamente activo. Ventajosamente se aísla
10. el más eficaz de los dos antípodos.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en forma de sus sales en mezcla con un material vehículo sólido o
15. líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquéllos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo,
20. como tabletas, grageas, cápsulas, cremas, ungüentos, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, de estabilización, humectación o
25. emulsión, facilitadores de la solución o sales para
- 30.

323506

- 10 -

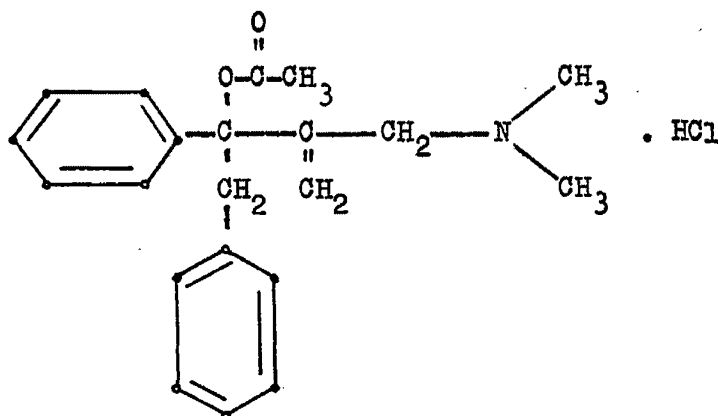


variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los preparados farmacéuticos se preparan según métodos usuales.

5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1 -

10. 15 g de 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol en 75 ml de anhídrido del ácido acético y 75 ml de piridina se calientan durante 5 horas a 40°. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se disuelve enfriando con hielo en 75 ml de agua, se pone alcalino con 150 ml de solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, se recibe en éter y se lava con agua. Después de evaporar el éter se disuelve el residuo en 200 ml de éster acético y esta solución se mezcla con 22 ml de solución 2,4N de ácido clorhídrico etanólico. Se obtiene así el hidrocloreto del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno de fórmula
- 15.
- 20.





del p.f. 189^a.

El 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

5. Mediante la introducción del equivalente de 2 moles de dimetilamina en una solución bencénica de 2,3-dibromopropeno, bajo enfriamiento con hielo y ulterior calentamiento a 50^a, se obtiene la N,N-dimetil-2-bromoalilamina, p.e. 63-64^a/76 - 79 Torr.
10. En un matraz de agitación se mordentan 7,2 g de magnesio (0,3 mol) con poco yodo y se mezcla con 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y 0,8 ml de bromuro etílico. Mediante ligero calentamiento se inicia la reacción y en el plazo de 15-20 minutos se gotean
15. 49,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromoalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, de manera que la solución se mantenga continuamente hirviendo. Se calienta agitando durante otros 30 minutos hirviendo, hasta que el magnesio se ha disuelto a excepción de pequeños restos. Ahora se gotean sin enfriar
20. 39,3 g (0,2 mol) de desoxibenzoina en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto, de manera que la solución de reacción se mantenga continuamente en ebullición. A continuación se hierve durante 6 horas bajo reflujo.
25. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, el aceite precipitado se extrae con éter, el éter se lava con agua y se extrae varias veces con solución 2N de ácido acético (en total con 500 ml). La solución ácido acética se pone alcalina con
30. solución 10 N de sosa cáustica (125 ml) y el aceite

323506

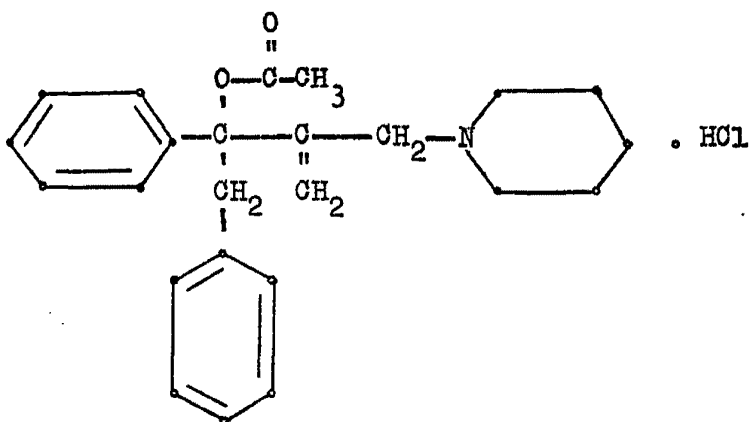


- 12 -

precipitado se recibe en éter. La solución etérica se seca y el éter se evapora. Se obtiene así el 1,2-difenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol como residuo. Este cristaliza al reposar; P.f. 56-58°.

5. EJEMPLO 2 -

10. 13,5 g de 1,2-difenil-3-(piperidinometil)-3-buten-2-ol (0,042 mol) se disuelven en 200 ml de cloruro metilénico y se trata durante 1 hora con una corriente de ceteno (aproximadamente 1 mol). La solución se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 75 ml de éster acético y se mezcla con 15 ml de solución alcohólica 2,5N de ácido clorhídrico. La solución turbia se filtra después de algún tiempo, se evapora hasta secar y el residuo se disuelve en 20 ml de éster acético. Después de algún tiempo cristaliza el hidrocloreto del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(piperidinometil)-3-butenol de fórmula



Este se limpia disolviendo y precipitando en isopropanol y funde a 182-184°.



El 1,2-difenil-3-(piperidinometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

- En un matraz de agitación se mordentan 7,2 g de magnesio (0,3 mol) con poco yodo y se mezcla con 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y 0,8 ml de bromuro etílico. Mediante ligero calentamiento se inicia la reacción y en el plazo de 15-20 minutos se gotean 61,2 g (0,3 mol) de N-(2-bromoalil)-piperidina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que la solución se mantenga hirviendo. Se calienta agitando durante otros 30 minutos hirviendo hasta que el magnesio se haya disuelto a excepción de pequeños restos. A la solución así obtenida se agregan 39,2 g (0,2 mol) de desoxibenzoina en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta a continuación durante 8 horas bajo reflujo, se vierte sobre una solución acuosa de cloruro amónico, se recibe en éter y éste se extrae exhaustivamente con solución 2N de ácido clorhídrico. De la solución ácido clorhídrico cristaliza directamente el hidrocloreto del 1,2-difenil-3-(piperidinometil)-3-buten-2-ol del p.f. 198°. Después de recristalizar en isopropanol funde el compuesto a 202-204°.

25. EJEMPLO 3 -

- 13,5 g de 1,2-difenil-3-(piperidinometil)-3-buten-2-ol se calientan en el baño de aceite con 75 ml de anhídrido del ácido acético durante 5 horas a 60°. El anhídrido del ácido acético se evapora en vacío, el residuo se recoge en 175 ml de éster acé-

323506



- 14 -

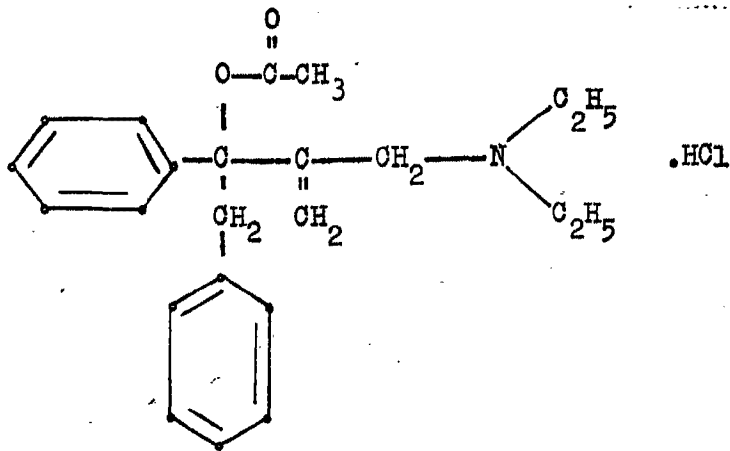
- tico, se agregan 18 ml de solución 2,5N alcohólica de ácido clorhídrico hasta que la reacción sea ligeramente ácida y después de reposar algún tiempo se aísla primeramente una cierta cantidad del hidrocloreto del material de partida (P.f. 202-204°). La lejía madre se evapora (vacío) y se deja reposar con poco éster acético, (25 ml), después de lo cual se presenta la cristalización. El cristalizado obtenido (p.f. 175-177°) se recrystaliza en isopropanol y suministra el hidrocloreto del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(piperidinometil)-3-buteno, p.f. 182-184°. Este es idéntico al producto descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 4 -

- 16,0 g de 1,2-difenil-3-(dietilaminometil)-3-buten-2-ol se calientan con 100 ml de anhídrido del ácido acético durante 5 horas a 110° (temperatura del baño de aceite). La solución de reacción se evapora a continuación en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en 75 ml de éster acético, se pone ligeramente ácido con 20 ml de solución alcohólica 2,5N de ácido clorhídrico, se concentra por evaporación a un pequeño volumen, se separa por cristalización de una reducida cristalización, nuevamente se concentra totalmente por evaporación y se deja reposar con 25 ml de éster acético. Después de algún tiempo cristaliza el hidrocloreto del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(dietilaminometil)-3-buteno de fórmula

323506

- 15 -



Este funde a 137-139°. En el espectro infrarrojo muestra en 5,76 μ una intensa banda de éster.

5. El 1,2-difenil-3-(diethylaminometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

10. En un matraz de agitación se mordentan 7,2 g de magnesio (0,3 mol) con poco yodo y se mezcla con 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y 0,8 ml de bromuro etílico. Calentando ligeramente se inicia la reacción y en el plazo de 15 - 20 minutos se gotean 57,6 g (0,3 mol) de N,N-diethyl-2-bromo-alilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que la solución se mantenga continuamente hirviendo. Se
15. calienta agitando durante otros 30 minutos hirviendo hasta que el magnesio se haya disuelto a excepción de pequeños restos. A la solución así obtenida se gotean a temperatura de ebullición 39,2 (0,2 mol) de desoxibenzoina en 125 ml de tetrahidrofurano y

323506

- 16 -



- la mezcla de reacción se hierve al reflujo durante 6 horas. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, el aceite precipitado se recibe en éter y la solución etérea se extrae con solución 2N de ácido acético. La solución ácido acética se
5. pone alcalina con solución 10N de sosa cáustica y se extrae con éter. El residuo que queda después de evaporar el éter se disuelve en éster acético y se mezcla con ácido clorhídrico etanólico. Se obtiene así
10. el hidrocloreuro del 1,2-difenil-3-(dietilaminometil)-3-buten-2-ol del p.f. 175^o.

La base libre se puede obtener en la forma usual del hidrocloreuro.

EJEMPLO 5 -

15. En forma análoga a como descrito en el ejemplo 2 ó 3 se obtiene por reacción de 1,2-difenil-3-(pirrolidinometil)-3-buten-2-ol con anhídrido del ácido acético o ceteno el hidrocloreuro del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(pirrolidinometil)-3-buten-2-ol; p.f. 173-176.
- 20.

El 1,2-difenil-3-(pirrolidinometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

25. De pirrolidina y 2,3-dibromopropano en benceno se obtiene análogo el método descrito en el ejemplo 1 la N-2-bromoalil)-pirrolidina; p.e. 84-88^o/23 Torr.

30. 21,6 g de magnesio (0,9 mol) se mordentan con poco yodo y se recubren con 60 ml de tetrahydrofurano absoluto. Con 1 ml de bromuro etílico se ini-



- cia la reacción Grignard. Después se gotean agitando 171,1 g (0,9 mol) de N-2-bromoalil)-pirrolidina en 150 ml de tetrahidrofurano y se hierve al reflujo durante otros 30 minutos, con lo que, bajo viva reacción, se disuelve el magnesio. En el plazo de 20 minutos se agregan en porciones 117,6 g (0,6 mol) de desoxibenzoina en 375 ml de tetrahidrofurano de manera que la solución de reacción se mantenga hirviendo. Se hierve durante 8 horas bajo reflujo, se destila la mitad del tetrahidrofurano y se vierte sobre 180 g de cloruro amónico en 1500 ml de agua. Después se recibe en éter, se lava con agua, se extrae el éter con un total de 1000 ml de solución 2N de ácido acético y finalmente con 100 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. Los extractos ácidos se mezclan con 250 ml de solución 10N de sosa cáustica, el aceite precipitado se recoge nuevamente en éter y se lava con agua. Del éter se obtiene por evaporación el 1,2-difenil-3-(pirrolidinometil)-3-buten-2-ol como aceite de cristalización extraordinariamente lento.

- De la base se puede obtener en solución éster acética con ácido clorhídrico alcohólico el hidrocloreuro del 1,2-difenil-3-(pirrolidino-metil)-3-buten-2-ol del p.f. 223-225°.

EJEMPLO 6 -

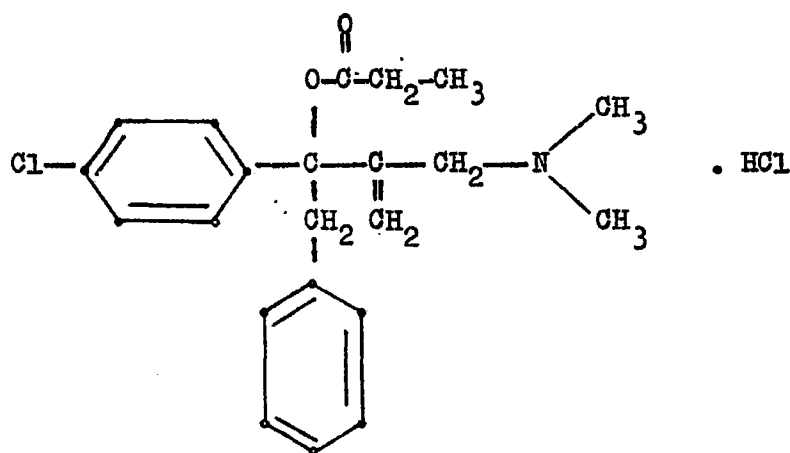
- 17,5 g de 1-fenil-2-(p-clorofenil)-3-(dimetileminometil)-3-buten-2-ol se calientan con 100 ml de anhídrido del ácido propiónico durante 5 horas a 70°. Después de evaporar la mezcla de reac-

323506

- 18 -



- ción en vacío se obtiene un residuo viscoso. Este se disuelve en 75 ml de éster acético y se mezcla con 26 ml de solución 2,6 N de ácido clorhídrico etanólico. Los cristales precipitados se separan,
5. la lejía madre se concentra por evaporación y se mezcla con poco éster acético. Los cristales así obtenidos se separan y se disuelven en cloruro metilénico junto con el producto obtenido de la primera cristalización. Se filtra de la parte insoluble y la
10. solución cloruro metilénica se mezcla con cuatro veces su cantidad de éster acético, con lo que cristaliza el hidrocloreto del 1-fenil-2-(p-clorofenil)-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-butenol de fórmula



15. del p.f. 190 - 192°.

En forma similar se puede obtener el hidrocloreto del 1-fenil-2-(p-clorofenil)-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-butenol.

El 1-fenil-2-(p-clorofenil)-3-(dimetil-



aminometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

5. 7,2 g de magnesio (0,3 mol) se mordentan con yodo y se suspenden en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Con 0,8 ml de bromuro etílico se inicia la reacción y después se gotean 49,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromoalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, de manera que la solución se mantenga continuamente hirviendo al reflujo, y a continuación se calienta durante una hora en el baño María bajo reflujo. Se agregan entonces 46,0 g (0,2 mol) de benzil-(p-clorofenil)-cetona, disueltos en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que se mantenga la reacción exotérmica y a continuación se hierve durante 8 horas bajo reflujo. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, se recoge en éter y se separa de la cetona aún existente mediante extracción con un total de 500 ml de solución 2 N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico, en el cual se separan los cristales, se pone alcalino con solución 10 N de sosa cáustica (aproximadamente 120 ml) y la base liberada se recoge en éter. La solución etérica se lava con agua, se seca y el éter se evapora. Se obtiene así como residuo el 1-fenil-2-(p-clorofenil)-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol.
10. 15. 20. 25.

EJEMPLO 7 -

30. 20,5 g de 1-fenil-2-(p-metoxifenil)-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se calientan con 100 ml de anhídrido del ácido propiónico durante 5 horas a 70°. Después de evaporar la mezcla de re-

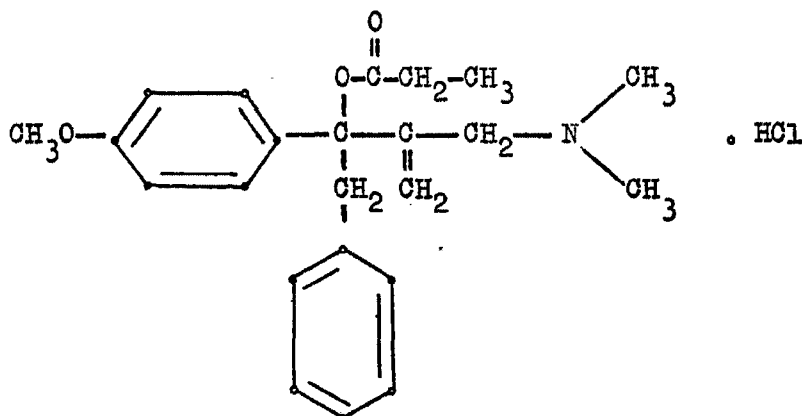
323506

24



- 20 -

- acción en vacío se obtiene un residuo. Este se disuelve en éster acético, se mezcla con 27 ml de solución 2,6 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se disuelve en éster acético y se precipita con 300 ml de éter. El aceite precipitado se disuelve en 50 ml de éster acético y nuevamente se precipita con 300 ml de éter. El éter se retira mediante decantación y el residuo se seca en alto vacío. Se obtiene así el hidrocioruro del 1-fenil-2-(p-metoxifenil)-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno de fórmula
- 5.
- 10.



como producto amorfo (P.f. aproximadamente 80°).

En forma similar se puede obtener el hidrocioruro del 1-fenil-2-(p-metoxifenil)-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno.

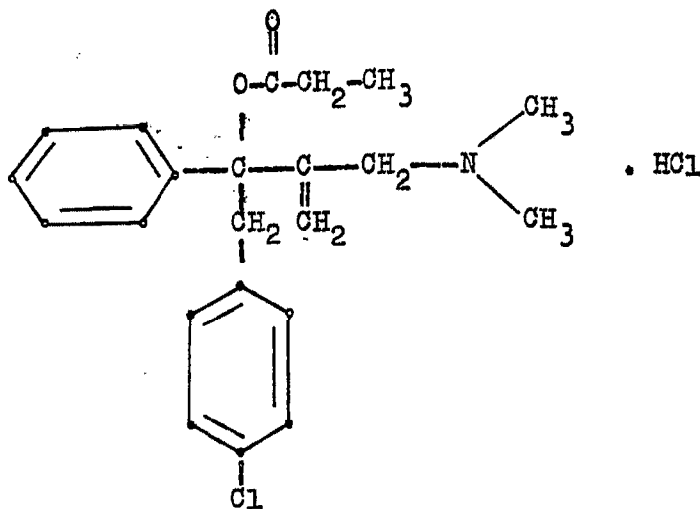
15. El 1-fenil-2-(p-metoxifenil)-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se puede obtener de la manera siguiente: 7,2 g de magnesio (0,3 mol) se mordentan con yodo y se suspenden en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Con 0,8 ml de bromuro etílico se inicia la
20. reacción y después se gotean 49,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromoalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, de manera que la solución se mantenga continuamente a la temperatura de reflujo, y a continuación



- se calienta durante una hora en el baño María bajo reflujo. Se agregan entonces 45,0 g (0,2 mol) de bencil-(p-metoxifenil)-cetona, disueltos en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto, de manera que se mantenga la reacción exotérmica y a continuación se hierve durante 8 horas bajo reflujo. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, se recibe en éter y se separa la cetona aún existente mediante extracción con solución diluída de ácido acético.
5. Mezclando con sosa cáustica se pone alcalino y la base liberada se recoge en éter. La solución etérica se lava con agua, se seca y el éter se evapora. Se obtiene así como residuo el 1-fenil-2-(p-metoxifenil)-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol.
10. EJEMPLO 8 -
15. 18 g de 1-(p-clorofenil)-2-fenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se calientan con 100 ml de anhídrido del ácido propiónico durante 5 horas a 80°. El anhídrido del ácido propiónico se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 75 ml de éster acético y se mezcla con 28 ml de solución 2,5 N de ácido clorhídrico etanólico y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se deja reposar en 25 ml de éster acético con lo que comienza a cristalizar el producto. Se diluye con 100 ml de éster acético y los cristales se separan por filtración. Se obtiene así el hidrocloreto del 1-(p-clorofenil)-2-fenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol de fórmula
- 20.
- 25.



323506



del p.f. 174°.

En forma similar se puede obtener el hidrocioruro del 1-(p-clorofenil)-2-fenil-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol.

5. El 1-(p-clorofenil)-2-fenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

10. 7,2 g de magnesio (0,3 mol) se mordentan con yodo y se suspenden en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Con 0,8 ml de bromuro etílico se inicia la reacción y después se gotean 49,2 h (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromoalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que la solución se mantenga continuamente a temperatura de reflujo y a continuación se calienta en el baño María bajo reflujo.

15. A continuación se agregan 46,0 g (0,2 mol) de p-clorobencil-fenil-cetona, disueltos en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que se mantenga la reacción exotérmica y a continuación se hierve durante 8 horas bajo



- reflujo. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, se recibe en éter y se separa de la cetona aún existente mediante extracción con 2 veces 100 ml de solución 2 N de ácido acético. La precipitación obtenida se aísla y se disuelve en benceno caliente. La solución etérica y la benzólica se extraen ahora con un total de 350 ml de solución 2 N de ácido clorhídrico. Los extractos ácido acético y ácido clorhídrico se reúnen, con lo que se forman cristales. Los extractos reunidos se ponen alcalinos con 150 ml de solución 10 N de sosa cáustica y la base liberada se recibe en éter. La solución etérica se lava con agua, se seca y el éter se evapora. Se obtiene así como residuo el 1-(p-clorofenil)-2-fenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol.

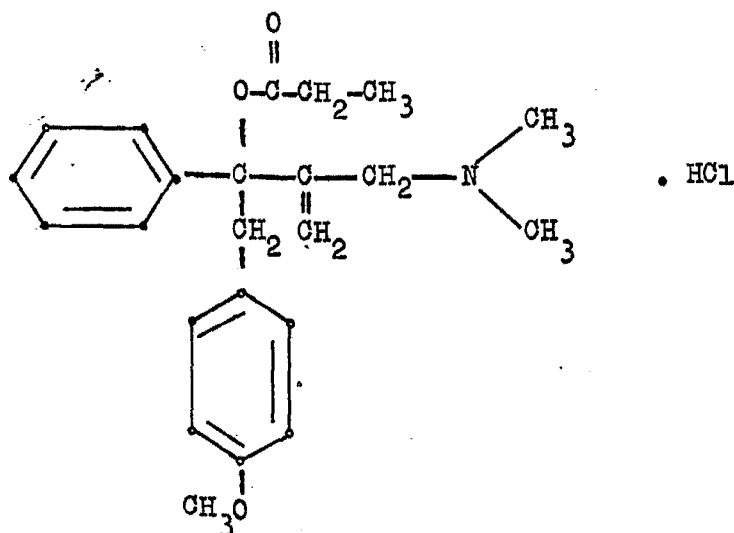
EJEMPLO 9 -

- 26 g de 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se calientan con 100 ml de anhídrido del ácido propiónico durante 5 horas a 70°. Después de evaporar la mezcla de reacción en vacío se obtiene un residuo. Este se disuelve en 75 ml de éster acético, la solución se mezcla con 36 ml de solución 2,6 N de ácido clorhídrico etanólico, la solución se evapora en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en 25 ml de éster acético y se deja reposar. Los cristales precipitados se aíslan por filtración y se lavan con éster acético. Se obtiene así el hidrocloreuro del 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-2-propioniloxi-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol de fórmula

323506

- 24 -

24 FEB 1958



del p.f. 150-152°.

En forma similar se puede obtener el hidrocloreto del 1-(p-metoxifenil)-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol.

5. El 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol se puede obtener como sigue:

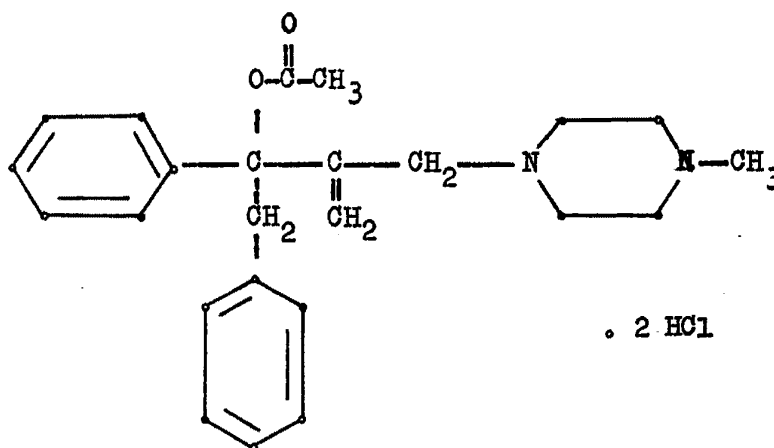
- 7,2 g de magnesio (0,3 mol) se mordentan con yodo y se suspenden en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Con 0,8 ml de bromuro etílico se inicia la reacción y después se gotean 49,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetil-2-bromoalilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que se mantenga continuamente la temperatura de reflujo y a continuación se calienta en el baño María durante una hora bajo reflujo. A continuación se agregan 45,0 g (0,2 mol) de p-metoxibencil-fenil-cetona, disueltos en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que se man-
- 10.
- 15.



- tenga la reacción exotérmica y a continuación se hierve durante 8 horas bajo reflujo. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, se recoge en éter y se separa de la cetona aún existente mediante extracción con 500 ml de solución 2N de ácido acético y a continuación con 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. Los extractos ácidos se mezclan con 200 ml de solución 10 N de sosa cáustica y la base liberada se recoge en éter.
5. La solución etérea se lava con agua, se seca y el éter se evapora, Se obtiene así como residuo el 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-3-(dimetilaminometil)-3-buten-2-ol.
- 10.

EJEMPLO 10 -

15. En forma análoga a como descrito en los ejemplos anteriores se puede obtener el dihidrocloreuro del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(N'-metil-piperacinoetil)-3-buten-2-ol de fórmula



(P.f. 160-162°).

20. El 1,2-difenil-3-(N'-metil-piperacinoetil)-

3235064



- 26 -

3-buten-2-ol empleado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5. 7,2 g de magnesio (0,3 mol) se mordentan con yodo y se suspenden en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Con 0,8 ml de bromuro etílico se inicia la reacción y después se gotean 66,0 g (0,3 mol) de 1-(2-bromoalil)-4-metil-piperacina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que se mantenga continuamente la temperatura de reflujo y a continuación se calienta en el baño María durante una hora bajo reflujo. A continuación se agregan 49,0 g (0,25 mol) de desoxibenzoina, disueltos en 125 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera que se mantenga la reacción exotérmica y finalmente se hierve durante 8 horas al reflujo. Se vierte sobre 60 g de cloruro amónico en 500 ml de agua, se recoge en éter y se separa de la cetona aún existente mediante extracción con un total de 600 ml de solución 2 N de ácido acético. El extracto ácido acético se mezcla con 150 ml de solución 10 N de sosa cáustica y la base liberada se recoge en éter. La solución etérica se lava con agua, se seca y se evapora el éter. Se obtiene así como residuo el 1,2-difenil-3-(N'-metilpiperacinaometil)-3-buten-2-ol.

25. EJEMPLO 11 -

Tabletas conteniendo 30 mg de hidrocloreuro del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil-3-buteneno se pueden obtener en la composición siguiente:

323506

- 27 -



Por tableta

	Hidrocloruro del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno	30,0 mg
5.	Acido silícico coloidal	3,0 mg
	Lactosa	20,0 mg
	Fécula de trigo	10,0 mg
	Polvo de celulosa	20,0 mg
	Fécula de maranta	10,0 mg
10.	Talco	6,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		100,0 mg

Preparación:

15. El hidrocloruro del 1,2-difenil-2-acetoxi-3-(dimetilaminometil)-3-buteno, la lactosa, la fécula de trigo y el polvo de celulosa se mezclan y esta mezcla se humecta bien con alcohol etílico. A continuación se agrega en pequeñas porciones el ácido silícico coloidal y se amasa hasta que se haya formado una masa plástica. Esta masa se pasa a través de un tamiz de 4-5 mm de ancho de malla y se seca a 45°C.
20. El granulado secado se pasa a través de un tamiz de 0,8 - 1,0 mm de ancho de malla y se mezcla homogéneamente con medio humectador, lubricante y deslizante.
25. La mezcla se prensa en la forma usual a tabletas con 6 mm de diámetro y un peso bruto de 100 mg.

N O T A

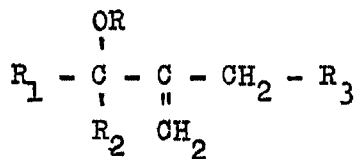
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones an-

323506

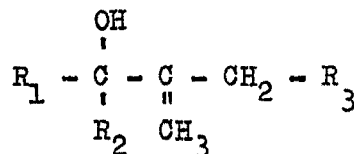


- 28 -

- teriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a cuatro solicitudes de patentes presentadas en Suiza con los siguientes números y fechas:
5. 2677/65 de 26 de febrero de 1965; 9028/65 de 28 de junio de 1965; 13111/65 de 22 de septiembre de 1965, y de 30 de diciembre de 1965, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:
10. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS/^{INSATURADAS}"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de aminas terciarias, insaturadas, de fórmula



- donde R significa un resto acílico, R₁ un resto arílico, R₂ un resto aralquílico y R₃ un radical amino terciario alifático, caracterizado, porque un compuesto de fórmula
- 20.



323506

- 29 -

24 F



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, se acila y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en las bases libres o las bases libres obtenidas en sus sales.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la acilización se efectúa mediante reacción con un medio de acilización.
10. 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la acilización del radical hidroxilo se efectúa mediante reacción con un ácido o un derivado funcional del mismo.
15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivado capaz de reacción de un ácido se emplean sus halogenuros, amidas reactivas, anhídridos o éster.
20. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivados reactivos de un ácido se emplean los cetenos correspondientes.
25. 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-5ª, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.
30. 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-4ª, caracterizado porque la sal de halogenuro de magnesio, que se obtiene directamente en la reacción de Grignard, se hace reaccionar

323506 - 30 -



con el medio de acilizacion.

8ª.- "Procedimiento para la obtención de ami
nas terciarias insaturadas"; tal y como queda sustan-
cialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de treinta hojas escri-
tas a máquina por una sólo cara.

Madrid,

24 FEB. 1965

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO