



340327

lo eventualmente sustituido, y X = oxígeno o azufre,

así como sus sales poseen valiosas propiedades espasmolíticas, y que estas composiciones pueden actuar tanto papaverina como atro-

5.- pinamente, sin que acusen los componentes activos anticolinérgicos de la última.

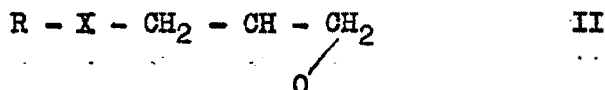
El anillo de fenilo o naftilo del resto "R", por ejemplo, puede ser sustituido de modo simple o múltiple por grupos de halógeno, alquilo (recto o ramificado, saturado o no sa-

10.- turado), halogenalquilo, alcoxilo, caboxilo, amidácido carbónico, éter carbónico, alquilocarbonilo, hidroxilo, nitro, amino, acilamino y/o de fenilo. Los sustituyentes más corrientes de R

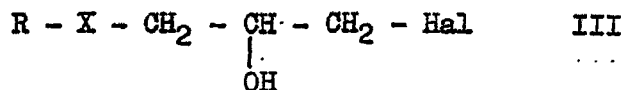
- normalmente de tipo de fenilo - son los halogenátomo y/o restos de alquilo bajos con 1 - 4 átomos C. El resto X suele ser -
15.- compuesto preferiblemente de oxígeno.

Los nuevos productos pueden obtenerse mediante los siguientes procedimientos en sí conocidos. En las siguientes fórmulas, el significado de R y X es el mismo como en la fórmula I:

20.- 1. Por la transformación a temperatura elevada de una pseudo-efedrina con un éter arilglucídico de la fórmula general



eventualmente en presencia de un disolvente inerte, o con una -
25.- composición de la fórmula general





340327

en la cual Hal representa cloro, bromo o yodo, a temperatura elevada, eventualmente en presencia de un disolvente inerte y/o captador de ácido.

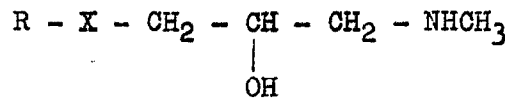
- 2. Por la transformación a temperatura elevada de l-pseudo-efedrina-2, 3- oxidopropano o de un l-pseudo-efedrina-2-hidroxi-propa-
- 5.- no-halogénido-(3) con un fenol o naftol de la fórmula general



IV

eventualmente en presencia de un disolvente inerte y/o un agente de condensación.

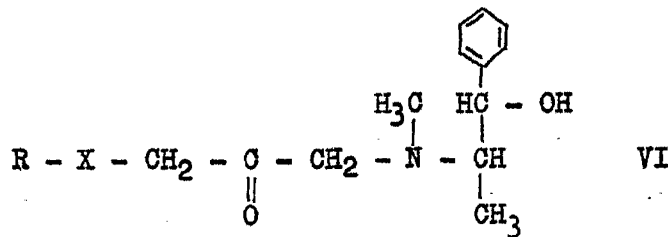
- 10.- 3. Por la transformación a temperatura elevada de una composición de la fórmula general



V

- 15.- con un 2-halógeno-3-hidroxi-3-fenil-propano, de preferencia cloruro, eventualmente en presencia de un disolvente inerte y/o un captador de ácido.

- 4. Por la reducción de una composición de la fórmula general



VI

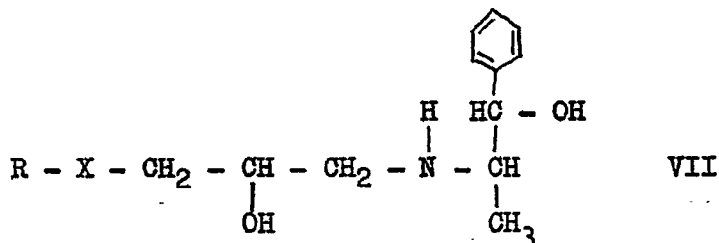
20.-

por ejemplo por medio de hidratación en presencia de un catalizador adecuado como el óxido de platino, eventualmente en presencia de un disolvente inerte.

- 25.- 5. Por la transformación de una composición de la fórmula general



340327



5.- con un agente metilador como el halogénido de metilo, sulfato de dimetilo o ácido fórmico (según Eschweiler-Clark), eventualmente a temperatura elevada y en presencia de un disolvente inerte.

La transformación de la otra parte de reacción se hace preferiblemente en condiciones equimolares.

10.- Las sales se obtienen de las bases por métodos conocidos en sí, como la transformación de los bases y ácidos en cantidades equivalentes en un disolvente adecuado, por ejemplo de tipo orgánico como un alcohol de baja alifaticidad, y precipitación mediante adición de una combinación orgánica líquida que sea mezclable con el disolvente sin que disuelva la sal, como por ejemplo el éter.

15.- Las combinaciones y sales de la presente patente pueden presentarse en forma de modificaciones con puntos de fusión y valores de crisis ópticos diferentes, pero con idénticos valores en el análisis elemental.

20.- EJEMPLO 1

17,2 g de éter o-bromofenilglicídico se disuelven en 100 ml de etanol. Se añaden 12.4 g de L-pseudo-efedrina. Después de aprox. 10 horas de cocción con reflujo en baño de aceite se destila el disolvente al vacío. El residuo es disuelto en benzol, introduciéndose seguidamente clorhídrico a la solución. El L-1-(o-bromo-fenoxi)-2-hidroxi-3-(1-fenilo-2-metilo-amino-propanol-(1))-pro



340327

pano-clorhidrato precipitado se limpia primero con acetato de etilo y a continuación con isopropanol.

Resultado: 27,0 (84 % d.T.). Pf.: 166 - 168°C.

$$[\alpha]_D^{20} = - 19,7^{\circ} \text{ (C = 2,5 \% en metanol).}$$

5.-

Análisis Elemental



Peso molecular: 430,79

| | | Cal. | Prec. |
|------|-----|------|--------------|
| 10.- | N | 3,25 | 3,23 % |
| | HCl | 8,47 | 8,42; 8,48 % |

Los filtrados de isopropanol obtenidos son reducidos al vacío. Se obtiene un sedimento blanco cristalino que se trata con un poco de éter acético, para recristalizarlo tres veces del isopropanol después.

15.-

Pf. 143 - 144,5°C

$$[\alpha]_D^{25^{\circ}} = 52,2^{\circ} \text{ (C = 2,5 \% en metanol)}$$

El espectro de absorción infrarroja de esta combinación isomera da una banda de absorción muy fuerte en 12,5.

20.-

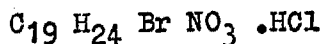
EJEMPLO 2

Por el mismo procedimiento descrito en ejemplo I, se obtuvo DL-1-(o-bromo-fenoxi)-2-hidroxi-3-(1-fenilo-2-metilamino-propa nol-(1))-propano-clorhidrato con 14 g de éter o-bromofenilglicéf dico y 10 g de DL-pseudoefedrina en 100 ml de etanol y doble - recristalización del éter acético.

25.-

Resultado: 23,5 g (89% d.T) Pf 165 - 167°C

Análisis elemental



Peso molecular: 430,79



1967

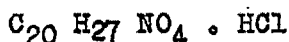
340327

| | Cal. | Prec. |
|-----|------|-------|
| N | 3,25 | 3,28 |
| HCl | 8,47 | 8,52 |

EJEMPLO 3

5.- Por el mismo procedimiento descrito en ejemplo 1 se obtuvo L-1-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-(1-fenilo-2-metil-amino-propanol-(1))-propano-clorhidrato con 18 g de éter o-bromofenilglicídico y 16,5 g de L-pseudoefedrina en 100 ml de benzol y recristalización de acetona y de isopropanol después. Pf. 103 - 105°C.

10.- Análisis elemental



Peso molecular: 381,91

| | Cal. | Prec. |
|----------|------|-------|
| N | 3,67 | 3,62 |
| 15.- HCl | 9,55 | 9,49 |

EJEMPLO 4

Se remueve L-efedrina (956 g, 5,76 mol), 1-(o-bromofenoxi)-2,3-oxidopropano (1423 g, 5,76 mol con 93% de pureza) y 3,7 litros de isopropanol durante 18 horas en el reflujo, hirviendo ligeramente. A continuación la mezcla de reacción es enfriada en un baño de hielo, soprándole ácido clorhídrico gaseoso hasta un pH de 1. La solución ácida es diluida y vacunada con 16 litros de éter. Se deja cristalizar durante la noche a 0°C. Se recoge el producto, se lava con éter y se seca.

25.- Resultado: 2,453 kg (99 % d. T.).

La mezcla de diastereoisómeros obtenida es disuelta en 26 litros de acetonitrilo y se deja cristalizarse a temperatura de ambiente. Se recoge y se seca el producto.

Resultado: 1219 g (49 % de T.).

30.- El producto se funde a 165 - 167°C y constituye un producto bas-



340327

tante puro.

La lejía madre fué reducida a un volumen de aprox. 1500 com., diluída con 18 litros de éter e iniciado con la vacunación de diastereoisómero A. Se le dejó cristalizarse a 0º C, recogiendo, lavando y secándose el producto resultante.

5.-

Resultado: 1264 g (51 % d. T.), Pf.: 132,5-138,5º.

Doble recristalización de isopropanol y recristalización sencilla de acetonitrilo dieron 745,1 g (30,3 % d.T.) del diastereoisómero A. El producto se fundía a 144 - 146º C y alcanzaba una pureza óptica de más del 98%.

10.-

El punto de fusión del diastereoisómero A pura está a 143 - 144,5º C y su crisis $[\alpha]^{25} = - 52, 1º$.

El punto de fusión del diastereoisómero B está a 167 - 169º C y su crisis óptica $[\alpha]^{25} = - 19,7º$

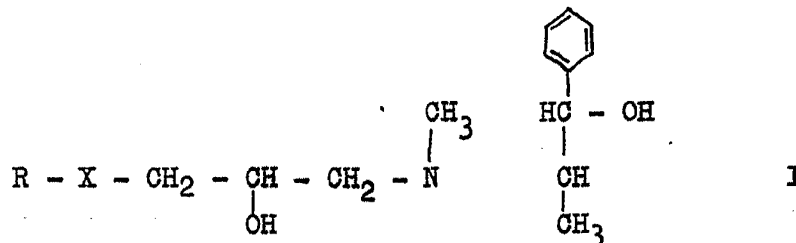
15.-

N O T A

Se declara como de novedad y propiedad para todo el territorio español, el contenido de:

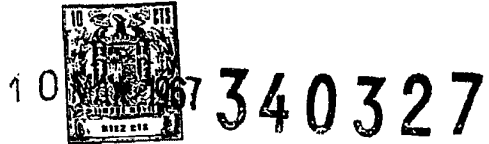
La actual solicitud de Patente correspondiente a Procedimiento para la preparación de combinaciones de la fórmula general:

20.-



en la cual R representa un resto de fenilo o naf-tilo eventualmente sustituido, y X = oxígeno o - azufre,

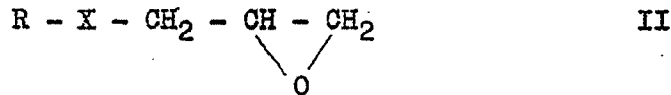
25.-



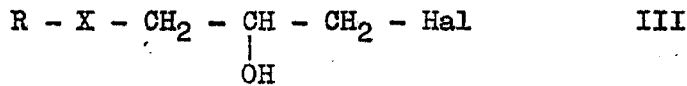
así como de sus sales con ácidos fisiológicos indiferentes, que se caracteriza por las siguientes:

REIVINDICACIONES

5.- 1ª.- "Procedimiento para la preparación de nuevos éteres fenoxilpropilicos básicos", caracterizado por la transformación a temperatura elevada de una pseudo-efedrina con un éter arilglucídico de la fórmula general



10.- eventualmente en presencia de un disolvente inerte, o con una composición de la fórmula general



15.- en la cual Hal representa cloro, bromo o yodo, también a temperatura elevada, eventualmente en presencia de un disolvente inerte y/o captador de ácido.

20.- 2ª.- "Procedimiento para la preparación de nuevos éteres fenoxilpropilicos básicos", caracterizado por la transformación a temperatura elevada de l-pseudo-efedrina-2,3-oxidópropano o de un l-pseudo-efedrina-2-hidroxi-propano-halogénido-(3) con fenol o naftol de la fórmula general



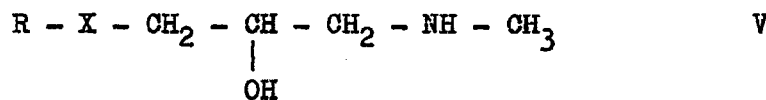
10 12 26 1967



340327

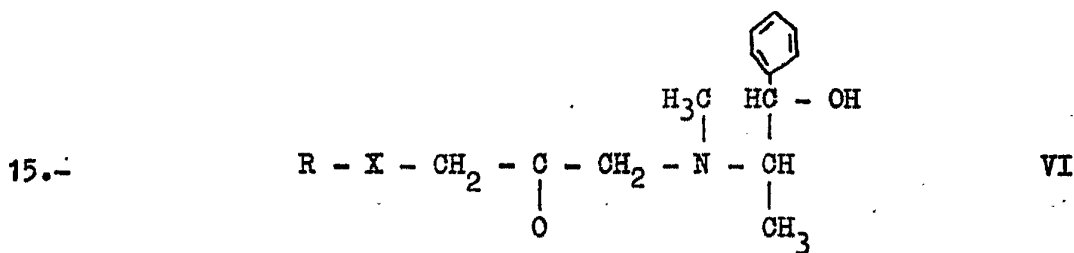
eventualmente en presencia de un disolvente inerte y/o un agente de condensación.

3.- "Procedimiento para la preparación de nuevos éteres fenoxilpropilicos básicos", caracterizado por la transformación a temperatura elevada de una composición de la fórmula general

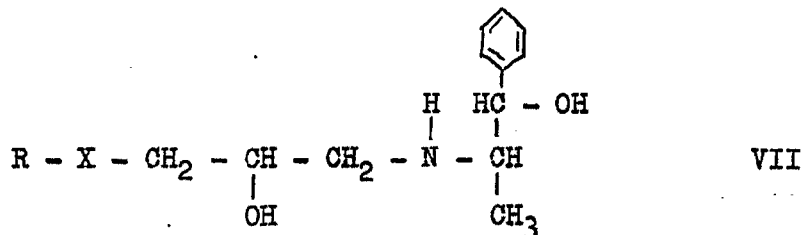


10.- con un 2-halógeno-3-hidroxi-3-fenil-propano, eventualmente en presencia de un disolvente inerte y/o un captador de ácido.

4.- "Procedimiento para la preparación de nuevos éteres fenoxilpropilicos básicos", caracterizado por la reducción de una composición de la fórmula general



5.- "Procedimiento para la preparación de nuevos éteres fenoxilpropilicos básicos", según notas precedentes, caracterizado por la transformación de una composición de la fórmula general





340327

con un agente metilador, eventualmente a temperatura elevada y en presencia de un disolvente inerte, en las fórmulas II a VII el significado de R y X siendo el mismo como descrito en la fórmula I,

5.- Y la eventual transformación de dichos productos en sales con ácidos fisiológicamente indiferentes.

6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ÉTERES FENOXILPROPIlicos BASICOS".

10.- Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de DIEZ hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 10 de Mayo de 1967

E. GONZALEZ VACA
P. P.