

345230

P.- 36.372

A 97.857
P.C. 4969/4969 A
LH(SDG)

Memoria descriptiva



195 DIC. 1967

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de PFIZER CORPORATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ panameña

con domicilio en Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colón, República de Panamá y con establecimiento comercial en 102 Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION PARA REDUCIR LA PRESION DE LA SANGRE EN SUJETOS HIPERTENSOS"

(Clase Internacional A61k C07c)

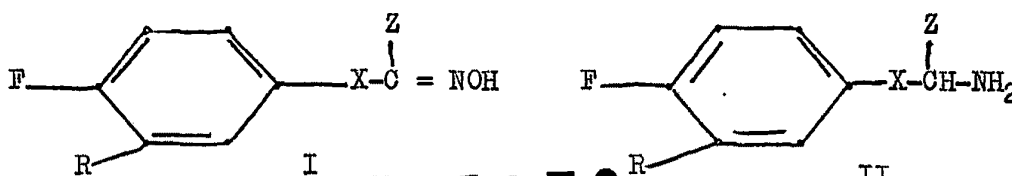


Este invento se refiere a un método para reali-
zar una acción hipotensora, y a ciertos nuevos compuestos
de fluorofenilo que son útiles como reguladores del siste-
ma cardiovascular, en particular en calidad de agentes an-
5 ti-hipertensores, y a nuevos compuestos intermedios sinté-
ticos para la preparación de los mismos.

Zenitz y Hartung, J. Org. Chem. 11, 444-452
(1946) describen la síntesis de los isómeros orto, meta
y para tanto del 1-(monofluorofenil)-2-aminopropano-1-ol
10 como de la 2-oximinopropiofenona monofluorada. Se afirma
que la primera serie de isómeros, cuyo compuesto para se
encuentra dentro del alcance del método del presente in-
vento, tiene actividad hipertensora.

Se han indicado o citado en la técnica anterior
15 diversos compuestos que poseen una estructura similar a
la de los nuevos compuestos del presente invento. Por ejem-
plo, la Patente USA 2.774.789 enseña que el 1-(3',4'-dihid-
roxifenil)-2-amino-etano-1-ol es un agente vasopresor o
hipertensor y la Patente británica nº 976.353 enseña que
20 el 1-(4'fluorofenil)-2-metil-2-aminopropano y diversos com-
puestos similares exhiben actividad hipertensora. También,
la Patente de la Alemania del Este nº 45.721 enseña que
ciertos fenil-2-aminoalcanos, alcanoles y alcoholcetonas
disminuyen la presión de la sangre.

25 Se ha encontrado que compuestos de las fórmulas



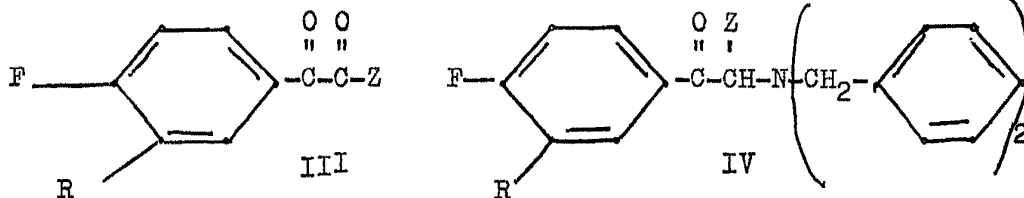
345230



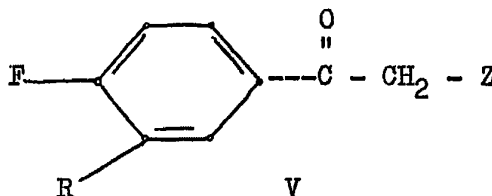
En que R está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y fluor, X está seleccionado del grupo que consiste en $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ - y $\overset{\text{OH}}{\parallel}{\text{C}}$ -; y Z es alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, poseen una inesperada actividad anti-hipertensora. Estos compuestos, en que R es fluor, son nuevos compuestos; compuestos en los que R es hidrógeno y Z es distinto de metilo, son nuevos homólogos de los antedichos compuestos indicados o citados por Zenitz y Hartung.

Los compuestos del presente invento son también útiles como compuestos intermedios sintéticos, por ejemplo, muchos de ellos pueden ser convertidos en otros compuestos del presente invento.

Además, compuestos de las fórmulas



20



25

en que R y Z son tal como se indican anteriormente, son útiles como compuestos intermedios en la síntesis de compuestos de las fórmulas I y II.

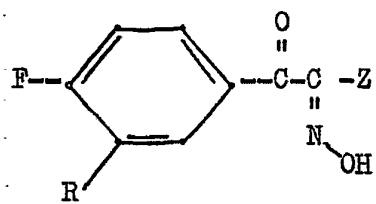
Las fluorofenil oximas del presente invento, de fórmula I en que X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -, pueden ser preparadas a partir



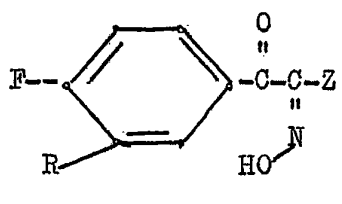
MS 111

de cetonas fluoradas de fórmula V en que R y Z son tal como se indica anteriormente, haciendo reaccionar dichas cetonas fluoradas con un nitrito de alcohol, tal como nitrito de n-butilo. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente inerte frente a la reacción, por ejemplo dietil éter o benceno, en la presencia de un halogenuro de hidrógeno anhidro tal como cloruro de hidrógeno. Esta puede llevarse a cabo a una temperatura entre aproximadamente -20° y +100°C durante períodos entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, y preferiblemente entre aproximadamente 0°C y 20°C durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está completa, las deseadas fluorofenil oximas pueden ser aisladas desde la mezcla de reacción por extracción con una solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por acidificación del extracto acuoso; el producto crudo es recogido y purificado por cristalización a partir de un disolvente apropiado. El producto de este procedimiento de síntesis es el isómero anti. El correspondiente isómero sin puede ser preparado por los métodos seguidamente descritos:

25



anti



sin

Otros agentes nitrosadores, tales como ácido nítrico, cloruro de nitrosilo y difenilnitrosamina, pueden ser utilizados en lugar de un nitrito de alcohol y halo-

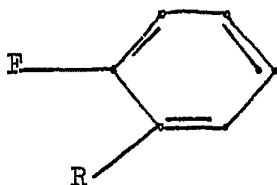
9-12-67

345230



genuro de hidrógeno. La utilización de estos reactivos adicionales es familiar para los técnicos en la materia.

Las cetonas fluoradas, utilizadas como materiales de partida para la anterior reacción, pueden ser preparadas por una reacción de Friedel-Crafts entre un agente acilante y un derivado de benceno fluorado de la fórmula



en que R es tal como se indica anteriormente, utilizando en calidad de agente acilante un cloruro de ácido o anhídrido de ácido, derivado de un ácido de la fórmula ZCH_2CO_2H , en que Z es tal como se indica anteriormente y, en calidad de catalizador, un cloruro de un metal de transición, por ejemplo cloruro de aluminio. Un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo, cloruro de metileno, puede ser utilizado en calidad de diluyente. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 y 200°C durante períodos entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente entre aproximadamente 80 y 120°C durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas. Las cetonas fluoradas pueden ser aisladas desde la mezcla de reacción por adición de agua o de hielo, seguido por extracción del producto en un disolvente orgánico, por ejemplo dietil éter, y por destilación del extracto para dar las cetonas fluoradas deseadas.

Las antedichas cetonas fluoradas de fórmula V

345230



son nuevos compuestos.

Las fluorofenil oximas de fórmula I en que X es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$ pueden ser preparadas a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I, en que X es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ por reacción del último con un borohidruro de metal alcalino. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una solución acuosa de hidróxido de sodio, en un alcohol inferior apropiado, por ejemplo etanol, o en una mezcla de un alcohol inferior y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 100°C durante períodos desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, preferiblemente entre aproximadamente 0°C y 20°C, durante desde aproximadamente 24 hasta aproximadamente 48 horas. Estos compuestos del invento pueden ser aislados por extracción de la mezcla de reacción acidificada con un disolvente apropiado, por ejemplo cloroformo, evaporación del extracto secado, y cristalización del residuo. Probablemente, el producto tendrá la misma configuración geométrica alrededor de la función oxima que la que tiene la cetona de substrato. Se forma una mezcla de isómeros D- y L- en virtud del átomo de carbono asimétrico del carbinol.

En lugar de un borohidruro de metal alcalino, se puede utilizar una mezcla de un alcóxido de aluminio y el correspondiente alcohol para reducir las fluorofenil oximas del invento, en que X es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, a aquellas en que X es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$.

Los isómeros sin de fórmula I pueden ser preparados a partir de los correspondientes isómeros anti, que se preparan por los métodos anteriormente descritos. Por



19

ejemplo, el tratamiento del isómero anti con ácido sulfúrico 5N, preferiblemente bajo condiciones de reflujo, da como resultado la formación de nuevas dionas de fórmula III. La conversión es completa en un tiempo tan corto como de 5 minutos, aunque pueden ser necesarios períodos de reacción más largos si se utilizan temperaturas más bajas. El producto es recogido fácilmente por destilación con vapor de agua y extracción desde el filtrado. Estos compuestos, cuando son tratados con hidroxilamina, son convertidos en mezclas de las oximas sin y anti de fórmula I. Los derivados de oxima se forman a la temperatura ambiente simplemente dejando reposar a la mezcla. Los isómeros son separados entonces por cristalización fraccionada. Los isómeros anti comienzan a precipitar dentro de un corto espacio de tiempo y pueden ser separados por filtración después de enfriar la mezcla durante varias horas. Entonces, se duplica el volumen de la mezcla con agua, y se deja reposar a aproximadamente 0°C, con el fin de inducir la cristalización del isómero sin, que es recogido por filtración y purificado por recristalización a partir de un disolvente apropiado, tal como benceno y éter de petróleo.

La sin-oximas también pueden ser preparadas directamente a partir de los compuestos anti por fotoisomerización. Un disolvente apropiado es metanol y la irradiación deberá ser a través de cuarzo con una lámpara de mercurio. La mezcla resultante de isómeros sin y anti puede ser separada por cromatografía en columna o cristalización fraccionada, y el isómero sin crudo puede ser purificado entonces por cristalización a partir de un disolvente apropiado, tal como benceno y éter de petróleo.

345230



Las fluorofenilaminas del presente invento, que tienen la fórmula II, pueden ser preparadas a partir de las correspondientes fluorofeniloximas de fórmula I por reacción de la correspondiente oxima con hidrógeno en la presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo paladio. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre aproximadamente 10 y 60°C, durante periodos entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas, preferiblemente entre aproximadamente 20 y 40°C y durante desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 12 horas. Este método es apropiado para el caso en que X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ o $-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$. Sin embargo, los métodos seguidamente descritos pueden ser preferibles cuando X es $-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$. Como este es un centro asimétrico, la reacción conduciría a una mezcla de isómeros treo y eritro del producto de amina.

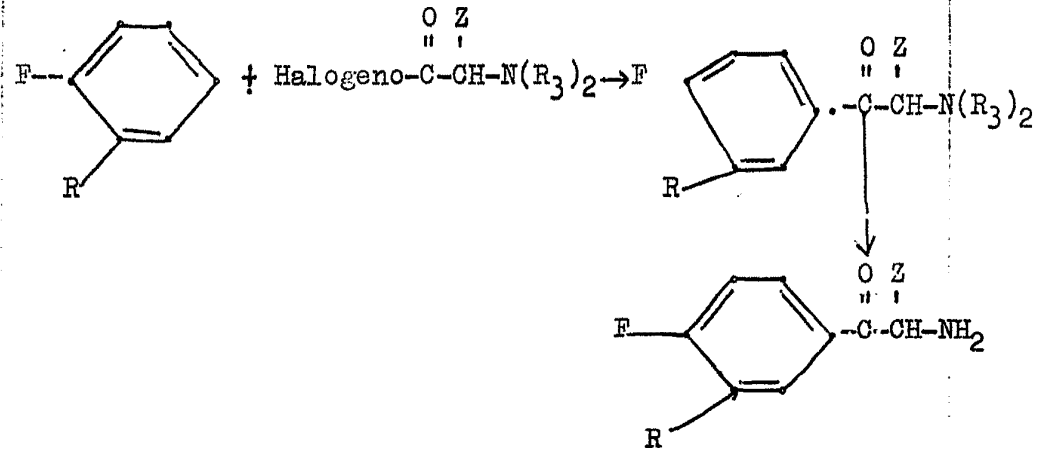
Alternativamente, se pueden preparar compuestos de fórmula II en que X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$, por cualquiera de los siguientes métodos:

Método A.- Hacer reaccionar un benceno fluorado con un cloruro de alfa-aminoácido N-disustituído en la presencia de un catalizador del tipo de Friedel-Crafts, con subsiguiente eliminación del sustituyente o sustituyentes en el átomo de nitrógeno, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.

345230



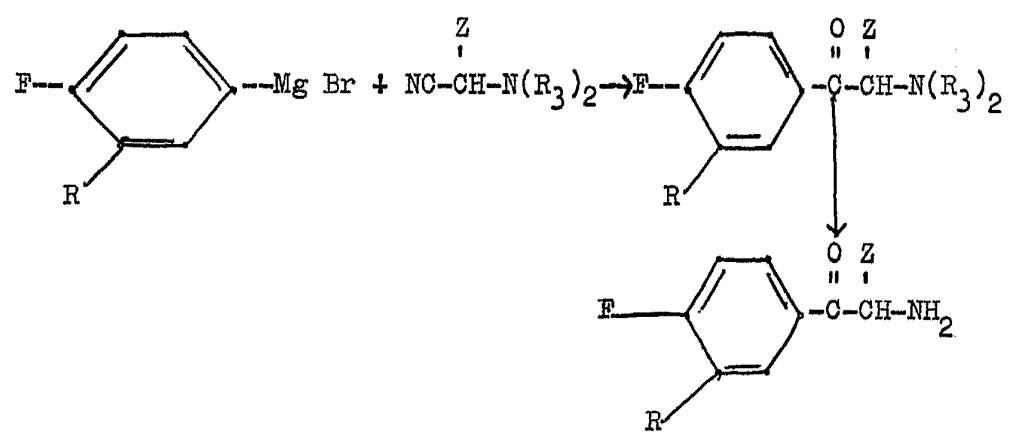
5



10 (R₃)₂ puede ser ftaloilo o succinoilo, en cuyo caso puede ser eliminado por hidrólisis.

Método B.- Hacer reaccionar un bromuro de fenil-
 magnesio fluorado con un alfa-amino-nitrilo N-disustituí-
 do, con subsiguiente eliminación del sustituyente o susti-
 tuyentes en el átomo de nitrógeno igual que en el método
 15 A.

20

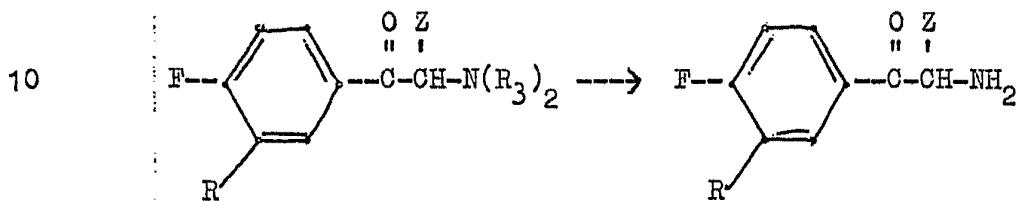
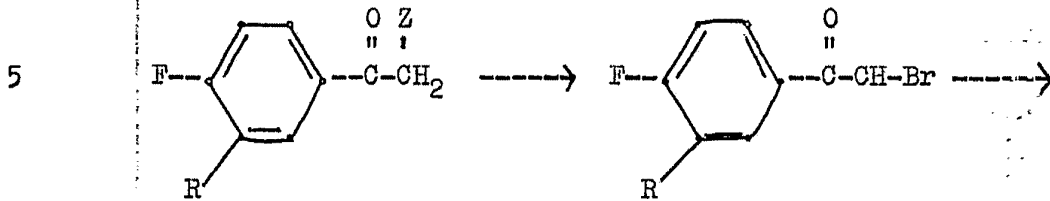


25

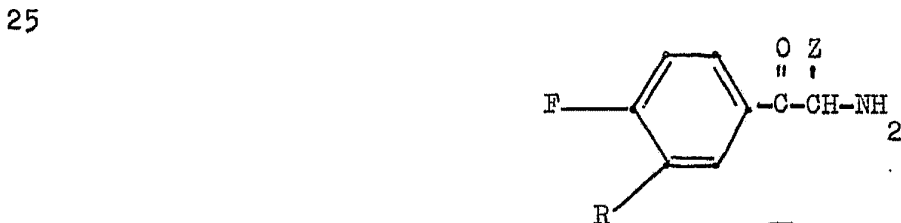
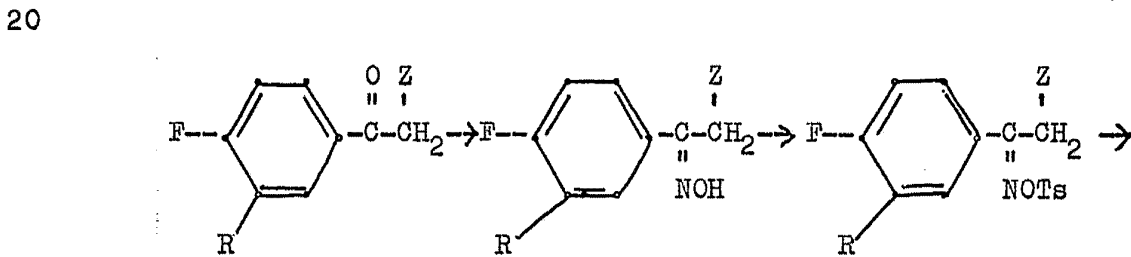
Método C.- Hacer reaccionar una cetona fluorada
 de fórmula V con bromo para formar la correspondiente 2-
 bromocetona, que es convertida entonces en el aminoderiva-
 do N-disustituído, con subsiguiente eliminación del susti-
 30



tuyente o sustituyentes en el átomo de nitrógeno, igual que en el Método A.

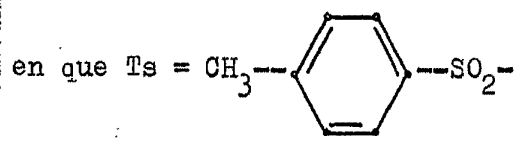


Método D.- Hacer reaccionar una cetona fluorada de fórmula V con hidroxilamina, para formar la correspondiente oxima, que es hecha reaccionar con cloruro de para-toluenosulfonilo, para formar el derivado de tosilo de la oxima, seguido por una transposición de Neber de la última, en la presencia de álcali.



345230

30



5 Los métodos A y B son particularmente ventajosos cuando se desea formar solamente el isómero D- o L- del producto, ya que el correspondiente isómero del cloruro o nitrilo de alfa-amino ácido puede ser utilizado como material de partida. En los otros métodos descritos, se
 10 forma una mezcla racémica de los isómeros D- y L-, en virtud del átomo de carbono de carbamino.

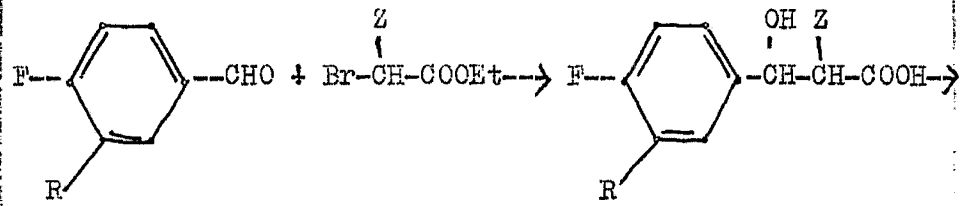
Los compuestos de fórmula II en que X es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$ pueden ser preparados por reducción de la correspondiente oxima de fórmula I en que -X- es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ con hidruro de aluminio y litio, dando como resultado el isómero eritro, o
 15 por reducción de la correspondiente amina de fórmula II en que -X- es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, con un borchidruro de metal alcalino o un alcóxido de aluminio. Esta última reducción se corresponde con la reducción anteriormente descrita de oximas
 20 de fórmulas I, en que -X- es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, a oximas en que -X- es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$.

Los compuestos de fórmula II en que X es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$ pueden ser preparados también por reacción del correspondiente benzaldehído fluorado con zinc, y el éster etílico de un ácido alfa-bromado, seguido por conversión en la correspondiente hidrazida, tratamiento con ácido nitroso y
 25 la transposición de Curtius, según el siguiente esquema de reacción:

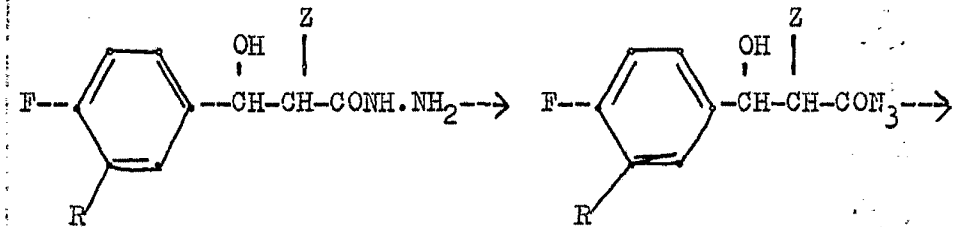
345230



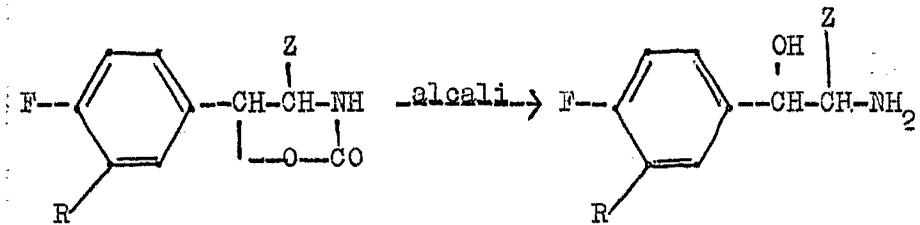
5



10



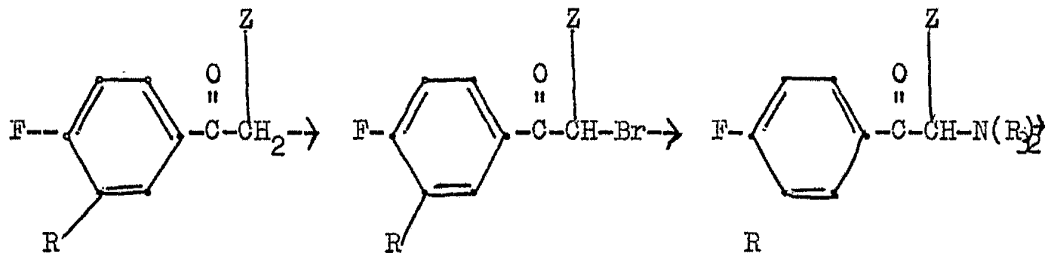
15



El producto de este método es normalmente el isómero eritró.

Una síntesis conveniente de isómeros treo de fórmula II, en que X es $\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{H}$, se realiza mediante los derivados dibencilamínicos de fórmula IV, por el siguiente esquema de reacción, en que R₃ es ahora bencilo:

25



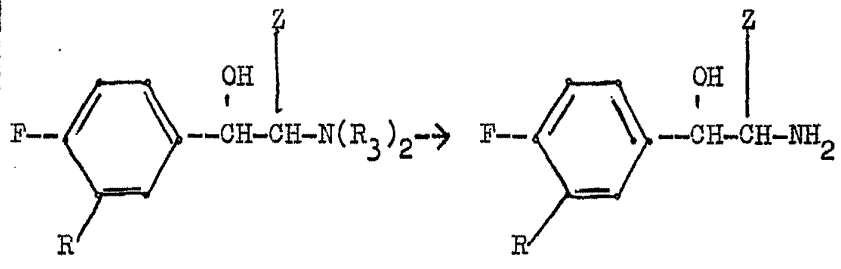
345230

30

9-12-67



5



10

La reacción de bromación se efectúa bajo condiciones normalizadas bien conocidas para los técnicos en la materia, por ejemplo utilizando ácido acético glacial en calidad de disolvente y calentando la mezcla de reacción sobre un baño de vapor de agua. El producto bromado puede ser aislado por eliminación del disolvente, seguido por destilación.

15

La 2-bromocetona resultante es convertida en el deseado derivado dibencilamínico, por reacción con dibencilamina en un disolvente apropiado, tal como etanol. Es deseable añadir un agente tal como trietilamina a la mezcla de reacción, para eliminar el bromuro de hidrógeno generado, en este caso en forma de la sal de bromhidrato que se separará por cristalización desde la solución. La reacción se conduce preferiblemente a la temperatura de reflujo durante un periodo de varias horas, después de cuyo tiempo la mezcla es dejada enfriarse y reposar durante tiempo suficiente para permitir que el bromhidrato de trietilamina se separe por cristalización. Entonces, el producto puede ser aislado por eliminación del disolvente, seguido por trituración del residuo con éter, y precipitación del derivado dibencilamínico en forma del clorhidrato. Desde luego, la utilización de los sustituyentes ftaloilo o succinoilo en calidad de $(\text{R}_3)_2$, en lugar de los sustituyentes

20

25

30



yentes bencílicos, tal como se muestra anteriormente, es equivalente, utilizándose hidrólisis en lugar de la hidrogenólisis seguidamente descrita.

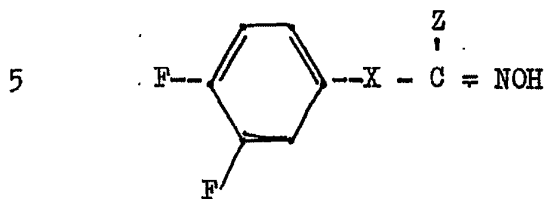
5 La reducción de la dibencilaminocetona de fórmula IV con hidruro de aluminio y litio conduce al correspondiente alcohol treo-dibencilamínico, la reacción puede ser conducida bajo condiciones normales, utilizando éter en calidad de disolvente. Después de la adición cuidadosa del agente reductor, la mezcla de reacción puede
10 ser calentada a reflujo durante un corto periodo de tiempo. El aislamiento se logra fácilmente añadiendo agua a la mezcla y recuperando después el producto desde la solución de éter. Se puede recuperar material adicional por extracción desde los sólidos inorgánicos que se forman. Entonces,
15 el producto es purificado por recristalización a partir de un disolvente apropiado, tal como metanol.

La hidrogenólisis del alcohol treo-alfa-dibencilaminico dá como resultado la formación del deseado isómero treo de fórmula II en que X es $-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de hidrogenólisis normales, siendo suministrado el hidrógeno a la presión atmosférica en
20 unión con un catalizador de carbón orgánico con 10% de paladio. El etanol absoluto acidificado es un disolvente conveniente. Bajo estas condiciones, el consumo inicial de
25 hidrógeno transcurre a una rápida velocidad, pero pueden ser necesarios hasta varios días para el consumo de la cantidad teórica de hidrógeno. Entonces, el isómero treo es aislado por eliminación del disolvente y recristalización a partir de un disolvente apropiado, tal como éter e iso-
30 propanol.

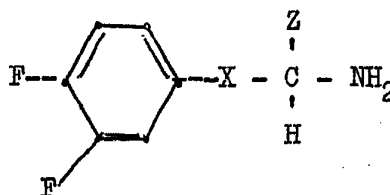
345230



De acuerdo con este invento, se crea un procedimiento para preparar compuestos de las fórmulas



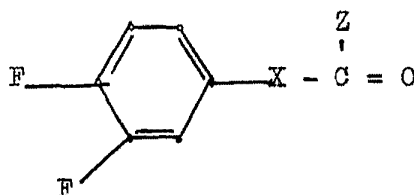
IA



IIA

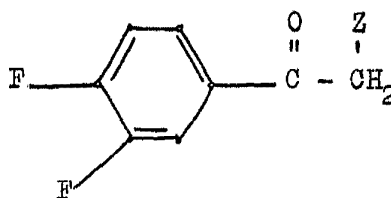
10 en que X está seleccionado entre el grupo que consiste en $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, y $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$; Z es alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y las sales de los mismos, caracterizado por (a) hacer reaccionar una cetona de la fórmula

15



20

con hidroxilamina, o una cetona de la fórmula:



25

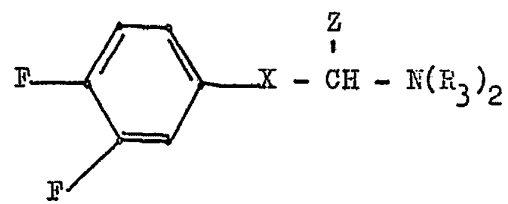
con un agente nitrosante o por una transposición de Neber del tosilato, para formar el correspondiente compuesto de fórmula IA o IIA y después, si se desea, cuando se ha formado IA, transponer la forma syn de la oxima a la forma

30



anti y/o reducir la oxima a la correspondiente amina, y/o reducir el compuesto en que X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ al compuesto en que X es $-\text{CHOH}-$; (b) eliminar un grupo eliminable a partir de un compuesto de la fórmula

5



10

en que R_3 es un grupo acilo, eliminable por hidrólisis cuando X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ y en que R_3 también puede ser un grupo eliminable por hidrogenólisis cuando X es $-\text{CHOH}-$ y, si se desea, cuando X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, reducir al compuesto en que X es $-\text{CHOH}-$.

15

(c) transponer por una reacción de Curtius la correspondiente azida y, si se desea, cuando X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, reducir al compuesto en que X es $-\text{CHOH}-$ (d) y, si se desea, preparar las sales de adición de ácidos de los anteriores compuestos.

20

Los compuestos del presente invento son útiles para reducir la presión de la sangre en sujetos hipertensos. Esta actividad es inesperada, especialmente a la luz de la antedicha referencia de Zenitz y Hartung, que indican actividad hipertensora para determinados de los compuestos que aquí se muestran como eficaces en calidad de agentes anti-hipertensores. Se hace observar que una importante o significativa actividad hipertensora no es incompatible con una ligera actividad hipertensora en otro sistema de ensayo, que no está especificado en la referen-

25

30

345230



cia de Zenitz y Hartung, pero que dicha actividad sería muy inesperada para un técnico en la materia. Mas aun, un técnico en la materia no administraría a un sujeto hipertenso, en un intento de disminuir la presión de la sangre, un agente que la técnica anterior enseña que aumenta la presión sanguínea. Particularmente eficaces como agentes anti-hipertensores son los diversos isómeros de 3' 4'-difluoro-2-oximinopropiofenona, 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona, 1-(3',4'-difluoro-fenil)-2-oximino-propeno-1-ol, 1-(3',4'-difluorofenil)-2-aminopropano-1-ol, 3',4'-difluoro-oximinobutirofenona y 4'-fluoro-2-oximino-propiofenona. Especialmente eficaz como agente hipertensor, es la anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona. Hay evidencia de que los pares de isómeros treo y eritro son equivalentes en su actividad anti-hipertensora, y que los isómeros anti son más activos que los correspondiente isómeros syn.

Las sales farmacéuticamente aceptables, particularmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las aminas del presente invento, son también útiles como agentes anti-hipertensores. Por "farmacéuticamente aceptables" se entienden las sales que no tienen sustancialmente mayor toxicidad que el compuesto libre. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula II incluyen sales de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, maleico, benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, arilsulfónico, por ejem-



plo ácido para-toluenosulfónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente inaceptables de com-
puestos de fórmulas I y II, aunque no son útiles para la
terapéutica, son valiosos para el aislamiento y purifi-
cación de los compuestos biológicamente activos. Además,
son útiles para la preparación de las sales farmacéutica-
mente aceptables. Las sales de metal alcalino de compues-
tos de fórmula I se encuentran dentro de este grupo y las
sales más comunes de compuestos de fórmula II incluyen las
formadas con los ácidos fluorhídrico y perclórico. Las sa-
les de fluorhidrato son particularmente útiles para la pre-
paración de las sales farmacéuticamente aceptables; por
ejemplo el clorhidrato, disolviendo el fluorhidrato en áci-
do clorhídrico y cristalizando la sal de clorhidrato for-
mada de esta manera. Las sales de ácido perclórico son úti-
les para la purificación y cristalización de los nuevos
compuestos.

Los compuestos de este invento son administra-
dos a sujetos hipertensos, solos o en combinación con vehí-
culos farmacéuticamente aceptables. La proporción de ingre-
diente activo a vehículo está determinada por la solubili-
dad y naturaleza química del compuesto, la vía de adminis-
tración escogida y la práctica farmacéuticamente normal.
Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente en forma
de tabletas con excipientes tales como lactosa, citrato
de sodio, carbonato de calcio, y fosfato dicálcico. Se uti-
lizan frecuentemente diversos agentes desintegrantes tales
como almidón, ácido algínico, y ciertos silicatos comple-
jos junto con agentes lubricantes, tales como estearato
de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Para adminis-

19 DIC.



5 tración oral en forma de cápsulas, los materiales preferidos son polietilenglicoles de alto peso molecular y lactosa. Cuando se desean suspensiones acuosas, los ingredientes activos esenciales son combinados con agentes emulsificantes y/o de suspensión. Se emplean diluyentes tales como etanol, propilén glicol, glicerina y diversas combinaciones de diluyentes. Para administración parenteral, por ejemplo intramuscular o subcutánea, se utilizan soluciones de los ingredientes activos en combinación con otros

10 solutos tales como glucosa o solución salina. Dichas soluciones acuosas deberán ser tamponadas apropiadamente si es necesario para hacerlas isotónicas.

15 La dosis requerida para reducir la presión de la sangre en sujetos hipertensos será determinada por la naturaleza y la extensión de la hipertensión. Generalmente, se administrarán inicialmente pequeñas dosis con un aumento gradual de la dosis hasta que se determine el nivel óptimo. Se encontrará generalmente que cuando la composición es administrada oralmente, se requerirán mayores

20 cantidades del ingrediente activo para producir el mismo nivel de reducción de la presión sanguínea, que el proporcionado por una menor cantidad administrada parenteralmente. En general, entre aproximadamente 0,02 y 200 mg del ingrediente activo por kg del peso corporal, administrada

25 da en unidades de dosificación únicas o múltiples, reducen eficazmente la presión sanguínea en sujetos hipertensos. Son particularmente útiles tabletas que contienen de 20 a 250 mg de ingrediente activo.

30 Los siguientes ejemplos están dados a título de ilustración y no han de ser considerados como limitativos

345230



del invento de ninguna manera. Son posibles muchas variaciones del invento dentro del espíritu del invento y dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

PROCEDIMIENTO A - 3',4'-Difluoropropiofenona.-

5 Cloruro de metileno (250 ml) que había sido secado sobre cloruro de calcio, y cloruro de propionilo (92,5 g, 1,0 moles) fueron colocados o introducidos en un matraz de tres bocas de 1 litro, equipado con agitador, embudo de goteo y condensador de reflujo. Se añadió cloruro de alu-
10 mino (146 g, 1,1 moles) y la mezcla fue agitada y calentada bajo reflujo durante una hora. La mezcla fue dejada entonces enfriarse y se añadió orto-difluorobenceno (114 g, 1,0 moles) en forma de una corriente delgada a partir del embudo de goteo. La mezcla fue agitada sin control de la
15 temperatura durante 2 horas y fue calentada bajo reflujo durante 6 horas adicionales. El cloruro de metileno fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue vertido cuidadosamente sobre una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (250 ml) y hielo (1 kg) con agitación. El aceite
20 que se separó fue extraído con éter y el extracto fue lavado con agua, bicarbonato de sodio al 5% hasta quedar exento de ácido, y finalmente con agua. El extracto en éter fue secado sobre sulfato de magnesio, fue filtrado, el disolvente fue eliminado y el residuo fue destilado.
25 La fracción recogida de 3', 4' -difluoropropiofenona tenía un p. de eb. de 98°C/15 mm (76 g, 45% de rendimiento).

PROCEDIMIENTO B - 3',4'-Difluorobutirofenona.-

Este compuesto fue preparado a partir de orto-difluorobenceno y de anhídrico butírico, de la misma manera que se describe en el procedimiento A. Se obtuvo el producto re-
30

345230



querido en forma de un líquido incoloro de pl de eb.
108°C/14 mm.

Análisis calculado para $C_{10}H_{10}F_2O$: C, 65,27;
H, 5,48, Encontrado: C, 63,31; h; 5,46.

5 Ejemplo I.- Anti-3'-4'-difluoro-2-oximinopropio-
fenona.- Una solución de 3', 4'-difluoropropiofenona (492 g
2,9 moles), preparada como en el procedimiento A, en 3,0
litros de éter anhidro, es enfriada en un baño de alcohol
y CO_2 , y se hace pasar gas de cloruro de hidrógeno anhidro
10 a través del mismo durante 15 minutos. Entonces, continuan-
do el suministro de gas, se añadió gota a gota nitrito de
n-butilo recientemente preparado (363 ml, 3,5 moles) du-
rante una hora y media, manteniendo la temperatura por de-
bajo de 20°C. Se hizo pasar cloruro de hidrógeno durante
15 5 horas adicionales, manteniendo la temperatura por deba-
jo de 20°C y entonces la mezcla fue dejada reposar duran-
te la noche sin control de la temperatura. Una corriente
constante de nitrógeno anhidro fue insuflada a través de
la mezcla de reacción durante 2 horas para eliminar el ex-
20 ceso de cloruro de hidrógeno y entonces se enfrió hasta
-10°C. La mezcla fue extraída cuidadosamente con hidróxi-
do de sodio 5 N (5 veces 700 ml), que había sido enfriado
hasta 0°C y los extractos combinados fueron vertidos o aña-
didos entonces lentamente, con agitación, en ácido clorhí-
25 drico concentrado (2,0 l.), se enfrió hasta -15°C, el pro-
ducto se separó en forma de un aceite que pronto se soli-
dificó y fue filtrado. El sólido crudo, por recristaliza-
ción a partir de etanol acuoso (40:60), proporcionó el
producto requerido (430 g rendimiento 78%), p. de f. 118°C.

30

345230



Análisis calculado para $C_9H_7F_2NO_2$: C, 54,26; H, 3,54; N, 7,03. Encontrado: C, 54,38; h; 3,66; n; 6,92.

La configuración anti del producto fue determinada por formación de complejo y por el comportamiento en la reacción de transposición de Beckman.

5 Ejemplo II. Anti-3'-4'-difluoro-2-oximinobutirofenona.- Este compuesto fue preparado a partir de 3', 4'-difluorobutirofenona de la misma manera que se describe en el Ejemplo I. La purificación del producto crudo por 10 cromatografía sobre alúmina neutra y recristalización a partir de heptano, proporcionó el producto requerido, que tenía un p. de f. de 47°C.

Análisis calculado para $C_{10}H_9F_2NO_2$: C, 56,34; H, 4,26; N, 6,57. Encontrado: C, 56,29; H, 4,16; N, 6,47.

15 Ejemplo III.- 1-(3'-4'-difluorofenil)-2-oximinopropano-1-01.- La anti-3'-4'-difluoro-2-oximinopropano-1-01 (2,5 g, 0,015 moles), preparada como en el Ejemplo I, y borohidruro de sodio (0,185 g: 89% de pureza, 0,043 moles) fueron añadidos a una solución 0,5 N de hidróxido de 20 sodio (50 cm³). La solución fue almacenada a 0°C en la oscuridad durante 2 días, fue acidificada hasta pH 2 con ácido clorhídrico 2 N, fue saturada con cloruro de sodio y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y evaporada hasta sequedad dejando 25 un aceite pardo claro. Este material fue cromatografiado sobre alúmina neutra y las fracciones apropiadas, por recristalización a partir de benceno y éter de petróleo (40-60°C), proporcionaron agujas (0,6 g, 27%) p. de f. 80-80,5 30 °C.

345230



Análisis calculado para $C_9H_9F_2NO_2$: C, 53,73; H, 4,51; N, 6,96. Encontrado: C, 53,59; H, 4,25; N, 6,94.

Ejemplo IV.- Anti-4'-fluoro-2-oximinopropiofenona.- Este compuesto fue preparado a partir de 4'-fluoropropiofenona de la misma manera que se describe en el Ejemplo I. El producto crudo, por recristalización a partir de etanol acuoso seguido por sublimación, proporcionó el producto requerido de p. de f. 105-106°C.

Análisis. Calculado para $C_9H_9FNO_2$: N, 7,73; F, 10,48. Encontrado: N, 7,76; F, 10,30.

Ejemplo V.- Anti-4'-fluoro-2-oximino-isovalerofenona.- Este compuesto es preparado a partir de 4'-fluoroisovalerofenona de la misma manera que se describe en el Ejemplo I. La cetona de substrato o partida es preparada por el método del procedimiento A, utilizando fluorobenceno y cloruro de isovalerilo.

Ejemplo VI.- Anti-3',4'-difluoro-2-oximinocaprofenona.- Se repite el procedimiento A en que se utiliza una cantidad equivalente de cloruro de caproilo en lugar de dicho cloruro de propionilo. La 3',4'-difluorocaprofenona resultante es hecha reaccionar con nitrito de n-butilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I, para producir la deseada anti-3',4'-difluoro-2-oximinocaprofenona.

Ejemplo VII.- 1-(3',4'-difluorofenil)-2-oximino-n-hexano-1-01.- Se repite el procedimiento del ejemplo III en que se utiliza una cantidad equivalente de 3',4'-difluoro-2-oximinocaprofenona en lugar de dicha 3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona, dando como resultado la formación del deseado 1-(3',4'-difluorofenil)-2-oximino-n-hexano-1-01.

545230



Ejemplo VIII.- Clorhidrato de 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona.- Se añadió un catalizador de 10% de paladio sobre carbón orgánico (1,8 g) a una solución de anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona (18,0 g) preparada como en el ejemplo I, en etanol anhidro (180 ml), que contiene tres equivalentes de cloruro de hidrógeno (9,9 g). La mezcla fue hidrogenada a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Después de 6 horas, se absorbió 93% de la cantidad teórica de hidrógeno. Se añadió mayor cantidad de etanol para disolver el producto de reacción que se había separado por cristalización. El catalizador fue separado por filtración y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. La recristalización del sólido blanco residual (19,1 g), a partir de etanol y éter, proporcionó el clorhidrato cristalino en tres tandas.

I. (7,0 g.), p. de f. 215-7°C.

II. (4,6 g.), p. de f. 215-6°C. y

III. (2,8 g.), p. de f. 218-9°C.

dando un total de 14,4 g (70,6%). Una muestra analítica tenía un p. de f. de 215-217°C.

Análisis. Calculado para $C_9H_{10}F_2ClNO$:

C, 48,77; H, 4,52; N, 6,32. Encontrado: C, 49,00;

H, 4,32; N, 6,23.

Ejemplo IX.- Se repite el procedimiento del Ejemplo VIII utilizándose una cantidad equivalente de oximas apropiadas, preparadas como en los ejemplos II y VI, en lugar de dicha



anti-3'4'-difluoro-2-oximinopropiofenona, para producir los siguientes compuestos: clorhidrato de 3',4'-difluoro-2-aminobutiropiofenona; clorhidrato de 3',4'-difluoro-2-aminocaprofenona.

5 Ejemplo X.- Clorhidrato de eritro-1-(3',4'-difluorofenil)-2-aminopropano-1-01.- Anti-3',4'-difluoro-
2-oximinopropiofenona (82,0 g) preparada como en el Ejemplo I, disuelta en éter anhidro (300 ml), fue añadida gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio
10 (37,0 g) en éter anhidro (600 ml) mantenido en una atmósfera de nitrógeno anhidro, a una velocidad tal que la mezcla pasó suavemente a reflujo. Después que se completó la adición, se mantuvo el reflujo durante 6 horas adicionales. Se añadió cuidadosamente agua (37 ml), seguido por hidró-
15 xido de sodio 5 N (40 ml). La mezcla fue agitada durante una hora y el sólido inorgánico blanco fue separado por filtración. Fue lavado con varias porciones de éter y los lavados y filtrados combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio y evaporados hasta se-
20 quedad. El aceite residual fue secado y disuelto de nuevo en éter. Se añadió cloruro de hidrógeno etéreo para precipitar el clorhidrato. Este fue separado por filtración (70 g, 75%) y fue recrystalizado partir de etanol y éter, para dar cristales incoloros (66 g, 71%) p. de f. 221-222
25 °C. Una muestra analítica tenía un p. de f. de 225-226°C.

Análisis. Calculado para $C_9H_{12}F_2ClNO$:
C, 48,32; H, 5,40; N, 6,26. Encontrado: C, 48,29;
H, 5,19; N, 6,00.

30

345230

19 DIC



La configuración eritro del producto fue determinada por reacciones de cierre de anillo, y fué confirmada por estudios de resonancia magnética nuclear.

5 Ejemplo XI.- Clorhidrato de 4'-fluoro-2-aminoisovalerofenona.- Se repite el procedimiento del ejemplo VIII, utilizándose una cantidad equivalente de anti-4'-fluoro-2-oximinoisovalerofenona, preparada como en el Ejemplo V, en lugar de dicha anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona, dando como resultado la formación del deseado clorhidrato de 4'-fluoro-2-aminoisovalerofenona.

10 Ejemplo XII.- Clorhidrato de eritro-1-(4'-fluorofenil)-2-amino-3-metilbutano-1-01.- Se repite el procedimiento del Ejemplo X, utilizándose una cantidad equivalente de anti-4'-fluoro-2-oximinoisovalerofenona, preparada como en el Ejemplo V, en lugar de dicha anti-3'-4'-difluoro-2-oximino-propiofenona, dando como resultado la formación del deseado clorhidrato de eritro-1-(4'-fluorofenil)-2-amino-3-metilbutano-1-01.

15 Ejemplo XIII.- Clorhidrato de 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona (5,0 g), preparado como en el ejemplo VIII, es añadido a una mezcla de 150 ml de agua, que contiene una cantidad equivalente molar de carbonato de sodio, y 100 ml de éter. Después de agitar, se elimina la capa de éter y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporciona 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona.

20 Se repite el procedimiento utilizando cantidades equivalentes de los productos de los ejemplos IX a XII, para formar la correspondiente base libre en cada caso.

25 Ejemplo XIV.- La sal de adición de ácido maleico

345230



10901

de 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona es preparada mezclando una solución alcohólica de la base libre, preparada como en el ejemplo XIII, con una solución acuosa que contiene una cantidad equivalente molar de ácido maleico y evaporando la solución resultante.

5

Se preparan otras sales de adición de ácido de 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona por este mismo procedimiento, empleando ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico y ácido láctico, en lugar de dicho ácido maleico.

10

Ejemplo XV.- Sal de sodio de anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona.- La anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona (5 g, 0,03 moles) preparada como en el Ejemplo I, en éter anhidro, (20 ml), fue añadida a una suspensión de hidruro de sodio (0,96 g en la forma de una dispersión al 50% en aceite, 0,04 moles), con vigorosa agitación en una atmósfera de nitrógeno anhidro. Se añadieron dos gotas de etanol anhidro para originar una suave efervescencia, y se separó un sólido amarillo que fue separado por filtración des pués de vigorosa agitación durante 3 horas, fue lavado con éter anhidro y secado a 40°C en vacío. El rendimiento de sal de sodio cruda era de 5 g. La sal cruda fue purificada por disolución en etanol anhidro moderadamente caliente (5 ml) y precipitación con éter anhidro (20 ml). El producto puro resultante (4,4 g) fue secado a 50°C sobre pentóxido de fósforo en vacío.

15

20

25

Espectro ultravioleta en etanol: $\lambda_{\text{max}} = 249$ mp (E = 9500).

345230



Análisis. Calculado para $C_9H_6F_2NNaO_2$:
C, 48,9; H, 2,75; N, 6,3. Encontrado: C, 49,0;
H, 2,9; N, 6,3.

5 Las sales de sodio de las otras oximas del presente invento se preparan por este procedimiento.

Ejemplo XVI.- 1-(3',4'-difluorofenil-)propano-1,2-diona.- Anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona (60,0 g, 0,36 moles), preparada como en el Ejemplo I, fue calentada a reflujo con ácido sulfúrico 5 N (500 ml) durante 10 5 minutos, y la suspensión fue destilada con vapor de agua. El destilado fue extraído con éter y la fase orgánica fue secada entonces sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el aceite residual fue destilado en vacío. 15 El producto de diona deseado fue obtenido en forma de un aceite amarillo brillante, de p. de eb. 42-50°C/0,05-0,02 mm de Hg, $n_D^{23} = 1,4960$ (48,0 g, 86,5%). Una muestra analítica tenía p. de eb. de 46°C/0,07 mm de Hg

20 Análisis. Calculado para $C_9H_6F_2O_2$:
C, 58,70; H, 3,28. Encontrado: C, 58,45; H, 3,06.

Ejemplo XVII.- sin-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona. El clorhidrato de hidroxilamina (1,66 g, 0,024 25 moles) y acetato de sodio anhidro (2,67 g) fueron disueltos en agua (10 ml). Se añadió etanol (50 ml) y el cloruro de sodio precipitado fue separado por filtración. La 1-(3',4'-difluorofenil)-propano-1,2-diona (4,0 g, 0,022 30 moles), preparada como en el Ejemplo XVI, fue añadida al filtrado, seguida por agua (30 ml) y la mezcla fue dejada



reposar a la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, un sólido comenzó a separarse por cristalización. La mezcla fue enfriada en hielo durante varias horas y el material sólido fue filtrado, lavado con agua y secado. Este material sólido era el isómero anti puro, p. de f. 117,5 5 118°C (2,4 g, 56%). El filtrado fue diluido con un volumen igual de agua y fue dejado reposar a 0°C durante la noche. Se obtuvo de esta manera una segunda tanda de material sólido, p. de f. 79-97°C (0,5 g), el cual, por recristalización a partir de benceno y éter de petróleo, proporcionó 10 el deseado isómero syn, p. de f. 102-103°C (100 mg. 4,6%) Una muestra analítica tenía un p. de f. de 103-104°C.

Análisis. Calculado para $C_9H_7F_2NO_2$: C, 54,28; 15 H, 3,54; N, 7,03. Encontrado: C, 54,60; H, 3,47; N, 7,11.

Ejemplo XVIII.- Conversión del isómero anti en isómero syn.- Anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona (40,0 g, 0,24 moles), preparada como en el Ejemplo I, disuelta en metanol (1,5 litros), fue irradiada a través de 20 cuarzo con una lámpara de mercurio de 500 Watios durante 13 horas, bajo nitrógeno puro. La solución fue evaporada hasta sequedad a la temperatura ambiente y fue cromatografiada sobre Florisil (500 g), un adsorbente sintético disponible de la firma Floridin Company, en benceno. Primero 25 se eluyó el substrato de isómero anti, seguido por el isómero syn que fue retirado de la columna por elución con éter y benceno (20:80). Las fracciones que contenían principalmente el isómero syn, (determinado por cromatografía de capa delgada sobre sílice en 10% de éter y benceno: 30

345230



M 9 D

isómero anti $R_f = 0,6$; isómero syn $R_f = 0,4$) fueron combinadas (14,3 g), y cristalizadas a partir de benceno y éter de petróleo. De esta manera se obtuvo el isómero syn puro (9,5 g, 24%). P. de f. 103-104°C.

5

Ejemplo XIX.- syn-3',4'-difluoro-2-oximinocaprofenona.- Se repite el procedimiento del ejemplo XVIII utilizando una cantidad equivalente del isómero anti, tal como se prepara en el Ejemplo VI, para obtener la deseada sin-3',4'-difluoro-2-oximinocaprofenona.

10

Ejemplo XX.- 2-dibencilamino-3',4'-difluoropropiofenona.- 3',4'-difluoropropiofenona (95,4 g, 0,56 moles) preparada como en el procedimiento A, fue disuelta en ácido acético glacial (150 ml) y se añadió gota a gota bromo (88,8 g, 0,55 moles). Cuando se completó la adición, la mezcla fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante una hora y el disolvente fue eliminado bajo vacío. Después de dos destilaciones, el residuo proporcionó una fracción de 2-bromo-3',4'-difluoropropiofenona, p. de eb. 118-122°C /12 mm de Hg (80,8 g, 58%). Se mostró que el producto era puro mediante cromatografía de gas y líquido. Espectro de infrarrojos ν max. = 1705 y 1630 cm^{-1} (película líquida). Espectro de resonancia magnética nuclear: multiplete de 3 protones $\delta = 7,5$; cuarteto de 1 protón $\delta = 5,3$; doblete de tres protones $\delta = 1,9$ (en tetracloruro de carbono).

15

20

25

30

2-bromo-3',4'-difluoropropiofenona (80,8 g, 0,32 moles), dibencilamina (64,0 g, 0,32 moles) y trietilamina (35,4 g, 0,35 moles) fueron calentadas a reflujo en etanol al 95% (300 ml) durante 4 horas, y la mezcla fue dejada enfriarse durante la noche. El bromhidrato de trie-

9-12-67

- 30 -

345230



tilamina, que se separó por cristalización, fue separado por filtración y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. El sólido crudo fue agitado con hidróxido de sodio 5 N y la suspensión fue extraída varias veces con éter. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina saturada, fueron secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas hasta sequedad. El residuo, por destilación, proporcionó el producto requerido. p. de eb. 183-185°C /0,4 mm de Hg (47 g, 40%). Espectro de infrarrojos: ν max. = 1695 y 1620 cm^{-1} (película líquida)

Análisis. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}$: C, 75,59; H, 5,79; N, 3,83. Encontrado: C, 75,66; H, 5,45; N, 3,68.

Ejemplo XXI.- Clorhidrato de treo-1-(3',4'-difluorofenil)-2-aminopropano-1-01.- 2-dibencilamino-3',4'-difluoropropiofenona (39,5 g, 0,11 moles), preparada como en el Ejemplo XX, en éter anhidro (300 ml), fue añadida gota a gota a hidruro de aluminio y litio (2,97 g, 0,078 moles) suspendido en éter anhidro (150 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora, fue enfriada, y se añadió cuidadosamente agua (7,5 ml). La suspensión fue agitada durante una hora y filtrada. El sólido inorgánico fue extraído con benceno caliente y las soluciones en éter y benceno combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas hasta sequedad. El residuo, cuando fue recristalizado a partir de metanol, proporcionó treo-1-(3',4'-difluorofenil)-2-dibencilaminopropano-1-01, p. de f. 100-101,5°C (34,4 g, rendimiento 87%). Espectro de infrarrojos: ν máx. = 3500 y 1610 cm^{-1} (Nujol).

345230



Una muestra analítica tenía p. de f. de 101-102°C.

Análisis. Calculado para $C_{23}H_{23}F_2NO$: C, 75,20; H, 6,31; N, 3,81. Encontrado C, 75,32; H, 6,14; N, 3,71.

5

El producto (35,0 g, 0,095 moles) disuelto en etanol absoluto (1 litro) que contenía ácido clorhídrico 2N (60 ml), fue agitado con carbón orgánico con 10% de paladio (30,0 g) bajo hidrógeno, a la presión atmosférica. Dos terceras partes de la cantidad teórica del hidrógeno fueron absorbidas después de 40 minutos, pero el resto requirió 2 días adicionales. La suspensión fue filtrada bajo nitrógeno y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo, recristalizado a partir de isopropanol y éter, proporcionó el producto deseado, p. de f. 185-186°C y 210-215°C (15,6 g, 73%). Una muestra analítica tenía un p. de f. de 185-186°C, y de 211-215°C.

20 Análisis. Calculado para $C_9H_{12}F_2ClNO$: C, 48,32; H, 5,40; N, 6,26. Encontrado: C, 48,45; H, 5,19; N, 6,20.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en D_2O): multiplete de tres protones $\delta \cong 7,4$; doblete de un protón $\delta = 5,5$, $J = 4,1$ c.p.s.; multiplete de un protón $\delta = 3,75$; doblete de tres protones $\delta = 1,2$, $J = 7$ c.p.s. El isómero eritro del Ejemplo X mostró las siguientes señales en D_2O : multiplete de tres protones $\delta \cong 7,4$; doblete de un protón (? , oscurecido por una banda de H_2O) $\delta \cong 4,75$; multiplete de un protón $\delta = 3,65$; doblete de tres protones $\delta = 1,24$, $J = 7,3$ c.p.s.

30

345230



19 DM

Ejemplo XXII.- Clorhidrato de 2-dibencilamino-3',4'-difluorocaprofenona treo-1-(3',4'-difluorofenil)-2-amino-n-hexano-1-01. Se repite el procedimiento del Ejemplo XX utilizando una cantidad equivalente de 3',4'-difluorocaprofenona, preparada como en el Ejemplo VI, en lugar de dicha propiofenona. El producto, 2-dibencilamino-3',4'-difluorocaprofenona, es aislado y utilizado como sustrato en el procedimiento del Ejemplo XXI para producir clorhidrato de treo-1-(3',4'-difluorofenil)-2-amino-n-hexano-1-01.

Ejemplo XXIII.- Clorhidrato de 4'-fluoro-2-aminopropiofenona. La anti-4'-fluoro-2-oximinopropiofenona (5,44 g, 0,03 moles), preparada como en el Ejemplo IV, en cloruro de hidrógeno etanólico al 4% (95 ml), fue hidrogenada en la presencia de un catalizador de carbón orgánico con 10% de paladio a la temperatura ambiente y a la presión ambiente, hasta que ya no hubo más absorción de hidrógeno (6 horas). El catalizador fue eliminado por filtración y fue lavado con etanol caliente. Se añadió éter (150 ml) a los filtrados combinados (150 ml), para provocar la precipitación de clorhidrato de 4'-fluoro-2-aminopropiofenona sólido blanco (2,2, g, 44%), p. de f. 235°C.

Ejemplo XXIV.- Clorhidrato de eritro-1-(4'-fluorofenil)-2-aminopropano-1-01. Clorhidrato de 4'-fluoro-2-aminopropiofenona (1,4 g, 0,0084 moles), preparado como en el Ejemplo XXIII, fue disuelto en metanol, y la solución fue hecha ligeramente alcalina por la adición de hidróxido de sodio 5N. Se añadió borohidruro de sodio (2 g, 0,05 moles), y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a 50°C, en cuyo momento el exceso de agente reduc-

345230



tor fue descompuesto calentando moderadamente con ácido clorhídrico diluido. La mezcla resultante fue hecha básica con hidróxido de sodio 5N y fue extraída con varias porciones de éter. Los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados hasta un menor volumen (50 ml). Se hizo pasar cloruro de hidrógeno anhidro a la solución etérea fría, para precipitar el producto deseado (0,25 g, 18%), p. de f. 218-219°C.

10 Análisis. Calculado para $C_9H_{13}ClFNO$: N, 6,8; Cl, 17,25; F, 9,2. Encontrado: N, 6,75; Cl, 17,6; F, 8,9.

15 Ejemplo XXV. Tabletas. Se preparó una base para tabletas mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones en peso indicadas:

Fécula de maíz	20,0
Fosfato de calcio dibásico	74,0
Acido algínico	16,0

20 Con esta base para tabletas se mezcló suficiente cantidad de anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona para proporcionar tabletas que contenían 20, 100 y 250 mg de ingrediente activo por tableta. La composición fue moldeada por compresión a la forma de tabletas, que pesaban cada una 360 mg, por medios convencionales.

25 Ejemplo XXVI.- Cápsulas.- Se preparó una mezcla que contenía los siguientes ingredientes en las proporciones en peso indicadas:

Almidón de maíz	100
Lauril sulfato de sodio	3,5

30 A esta mezcla se añadió suficiente cantidad de



5 syn-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona, para proporcionar cápsulas que contenían 20,100 y 250 mg de ingrediente activo por cápsula. La composición fue llenada en cápsulas de gelatina dura convencionales, en la dosis de 353,3 mg por cápsula.

10 Ejemplo XXVII.- Preparado inyectable.- 1000 gramos de 1-(3',4'-difluorofenil)-2-oximinopropano-1-ol son mezclados y triturados íntimamente con 2500 g de ascorbato de sodio. La mezcla seca triturada es colocada en viales, y es esterilizada con óxido de etileno, después de lo cual los viales son cerrados o taponados estérilmente. Para administración intravenosa, se añade suficiente cantidad de agua a los materiales de los viales para formar una solución que contiene 10 mg de ingrediente activo por ml de solución inyectable.

15 Ejemplo XXVIII.- Suspensión. Se prepara una suspensión de clorhidrato de 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona con la siguiente composición:

20	Ingrediente eficaz	31,42 g
	Sorbitol acuoso al 70%	741,29 g
	Glicerina, U. S. P.	185,35 g
	Goma de acacia (solución al 10%)	100,0 ml
	Polivinilpirrolidona	0,5 g
25	Agua destilada	La suficiente para constituir 1 litro.

A esta suspensión se pueden añadir diversos agentes edulcorantes y saporíferos o aromatizantes para mejorar el sabor de la suspensión. La suspensión contiene aproximadamente 25 mg de agente eficaz por ml.

30 Ejemplo XXIX.- Solución parenteral. Se prepara

345230



una solución de anti-3',4'-difluoro-2-oximino-butirofeno-
na con la siguiente composición:

	Ingrediente eficaz	2,0 g
	Polietylénglicol-200	400 ml
5	Agua destilada	100 ml

La solución resultante tenía una concentración de ingrediente eficaz de 5 mg/ml y era apropiada para todas las formas de administración parenteral y especialmente para administración intravenosa.

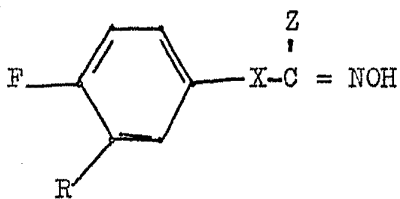
10 Ejemplo XXX.- Se produjo una hipertensión renal crónica en ratas hembras por medio de nefrectomía derecha y constricción de la arteria renal izquierda. Se registraron las presiones sanguíneas en la rata no anestesiada a partir de un micromedidor de tensión colocado en la cola,
15 situado distante de una cámara neumática.

Los compuestos fueron administrados oralmente (p.o.) o subcutáneamente (s.c.) a un grupo de 5 ratas en días sucesivos de acuerdo con el protocolo o receta mostrado en la tabla. Se midieron las presiones sanguíneas
20 justo antes de la primera administración (para proporcionar el valor medio de control de grupo), y justo después de la última administración (para proporcionar el valor medio de cambio de grupo). Se calculó la actividad para cada rata como la reducción de presión sanguínea lograda
25 por el compuesto, como un porcentaje del exceso de la presión sanguínea sobre la normal para ratas (130 mm de Hg), y se calculó el valor medio de grupo a partir del mismo.

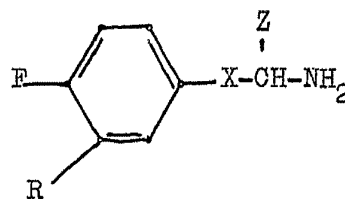
345230



Presión sanguínea sistólica media de grupo de ratas hipertensas.



I



II

Compuestos	R	X	Z	Configuración.	Receta	Testigo	Cambio	Actividad
I	F	$\text{C}(=\text{O})$	CH ₃	<u>anti</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	178	-29,6	62%
I	F	$\text{C}(=\text{O})$	CH ₃	<u>anti</u>	10 mg/Kg p.o. 7 días	190	-24,2	40%
I	F	$\text{C}(=\text{O})$	CH ₃	<u>syn</u>	20 mg/Kg p.o. 4 días	200	-22,6	33%
I	F	$\text{C}(=\text{O})$	C ₂ H ₅	<u>anti</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	191	-18,4	31%
I	H	$\text{C}(=\text{O})$	CH ₃	<u>anti</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	180	-14,4	29%
I	F	$\text{CH}(\text{OH})$	CH ₃	<u>anti</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	212	-40,6	51%
I	F	$\text{CH}(\text{OH})$	CH ₃	<u>anti</u>	10 mg/Kg p.o. 14 días	186	-37,6	72%
II	F	$\text{C}(=\text{O})$	CH ₃	----	3 mg/Kg S.C. 4 días	186	-19,6	36%

345230



Compuestos	R	X	Z	Configuración.	Receta	Testigo	Cambio	Actividad
II	F	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH---} \end{array}$	CH ₃	<u>eritro</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	178	-15,6	33%
II	F	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH---} \end{array}$	CH ₃	<u>treo</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	217	- 21,0	26%
II	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH---} \end{array}$	CH ₃	<u>eritro</u>	3 mg/Kg S.C. 4 días	183	-11,3	22%

5

Ejemplo XXXI.-La anti -3',4'-difluoro-2-oximino-propiofenona fue administrada oralmente, en cápsulas de gelatina, a perros neurogénicamente conscientes (2), y a perros hipertensos nefrogénicamente (2). Se registraron las presiones sanguíneas mediante un medidor de tensión colocado alrededor de la arteria carótida exteriorizada, distante de una cámara baumanométrica oclusora, y se registró sobre un registrador de estilete o pluma.

10

15

20

El compuesto fue administrado diariamente durante 12 días a la dosis de 10 mg/Kg, y originó descensos sostenidos, tanto en las presiones sistólicas como en las diastólicas, de 20 a 25 mm de Hg. La acción antihipertensora fue máxima en 6 a 24 horas, y la presión sanguínea volvió al nivel anterior a la dosis 6 a 7 días después de cesar la administración.

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 21 de Septiembre de 1966 bajo el número 42071/66 y el 26 de Enero de 1967, bajo el número 3854/67 parcial, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

345230



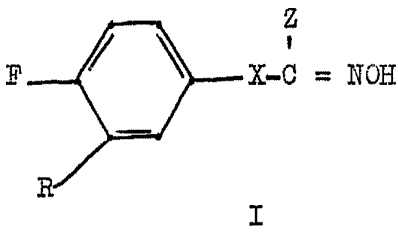
N O T A

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

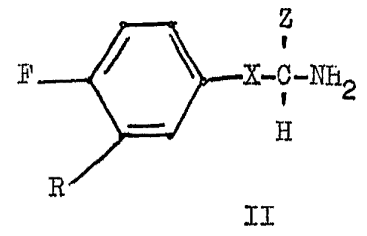
5

1º.- Un procedimiento para preparar una composición para reducir la presión de la sangre en sujetos hipertensos, caracterizado por mezclar una cantidad eficaz de compuesto seleccionado del grupo que tiene las fórmulas:

10



15



en que R está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y fluor; X está seleccionado del grupo que consiste en $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, y $-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$; Z es alcoholo que contiene hasta 4 átomos de carbono; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

2º.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que Z es metilo.

3º.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto es de fórmula I.

25

4º.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el grupo oxi-



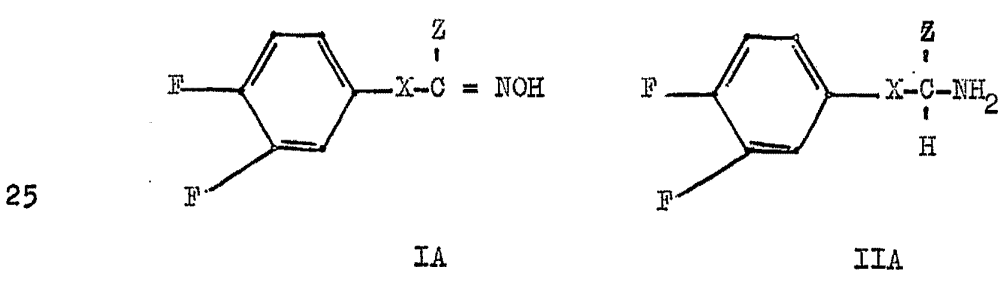
ma de dicho compuesto está en la configuración geométrica anti.

5 5º.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto es de fórmula II, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

6º.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en sin y anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona, syn y anti-1-(3',4'-difluorofenil)-2-oximinopropano-1-ol, sin y anti-3',4'-difluoro-2-oximinobutirofenona, sin y anti-4'-fluoro-2-oximino-propiofenona, clorhidrato de 3',4'-difluoro-2-aminopropiofenona y clorhidrato de treo y eritro-1-(3',4'-difluoro-fenil)-2-aminopropano-1-ol.

7º.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que dicho compuesto es anti-3',4'-difluoro-2-oximinopropiofenona.

8º.- Un procedimiento para preparar compuestos de las fórmulas

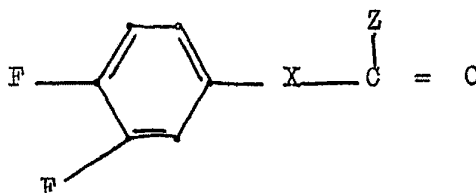


en que X está seleccionado del grupo que consiste en -C(=O)- , -CH(OH)- y -CH- ; Z es alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y las sales de los mismos; caracterizado por (a)

345230

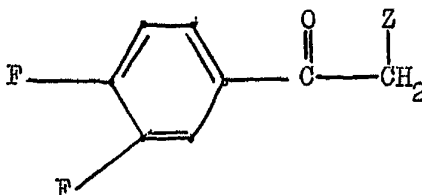


hacer reaccionar una cetona de la fórmula:



5

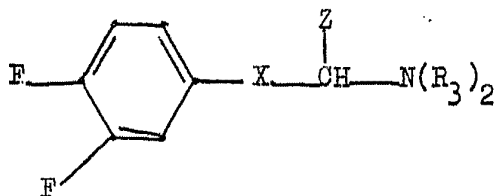
con hidroxilamina, o una cetona de la fórmula:



10

con un agente nitrosante o por una transposición de Neber
 del tosilato, para formar el correspondiente compuesto de
 fórmula IA o IIA, y despues, si se desea, cuando se ha for-
 mado IA, trasponer la forma sin de la oxima a la forma anti
 y/o reducir la oxima a la correspondiente amina y/o redu-
 cir el compuesto en que X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ al compuesto en que X es
 $-\text{CHOH}-$; (b) eliminar un grupo eliminable de un compuesto
 de la fórmula:

20



25

en que R es un grupo acilo, eliminable por hidrólisis
 cuando X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ y en que R₃ puede ser también un grupo
 eliminable por hidrogenólisis cuando X es $-\text{CHOH}-$ y, si se

30

345230

10 9 Dic



5 desea, cuando X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$, reducir al compuesto en que X es $-\text{CHOH}-$; (c) transponer por una reacción de Curtius la correspondiente azida y, si se desea, cuando X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ reducir al compuesto en que X es $-\text{CHOH}-$; (d) y, si se desea, preparar las sales de adición de ácido de los anteriores compuestos.

9º.- Un procedimiento para preparar una composición para reducir la presión de la sangre en sujetos hipertensos.

10 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 DIC. 1956

P.A.

PSO/.

345230