

331010

P.- 40.063

Dr. Stm/Ha
D 51910 IVb/12q und
D 51911 IVb/12p

Memoria descriptiva

23 ENE 1969



CLASIFICACION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE A-61
SUBCLASE K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

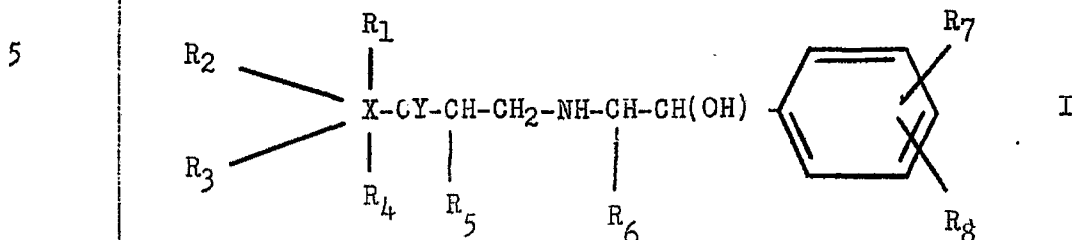
a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS
ROESSLER

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS AMINO-OXIGENADOS" (Clase Internacional C07c A61k)

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos amino-oxygenados de la fórmula general



10 sus sales y compuestos de amonio cuaternario así como sus isómeros ópticamente activos o diastereoisómeros. En este fórmula, los radicales R_1 a R_4 significan átomos de hidrógeno o halógeno o grupos alcoholo, aralcoholo, fenilo, hidroxilo, alcoxi de bajo peso molecular, nitro o grupos

15 carboalcoxi de bajo peso molecular, los radicales R_5 y R_6 significan átomos de hidrógeno o grupos metilo, los radicales R_7 y R_8 significan átomos de hidrógeno o de halógeno o grupos alcoxi de bajo peso molecular, Y es un átomo de oxígeno o un átomo de hidrógeno más un grupo hidroxilo,

20 y el símbolo X significa un sistema de anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, con 1 a 4 heteroátomos, que también puede contener uno o varios grupos carbonilo, y cuyos anillos individuales constan de 5 ó 6 miembros.

25 En calidad de heteroátomos se consideran oxígeno, nitrógeno y azufre. En calidad de ejemplos del símbolo X se pueden citar los siguientes sistemas de anillos heterocíclicos: furano, tiofeno, pirrol, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, triazina, pirazolona, benzofurano, benzotiofeno, indol, quinoleína, isoquinoleína, benzo-

30

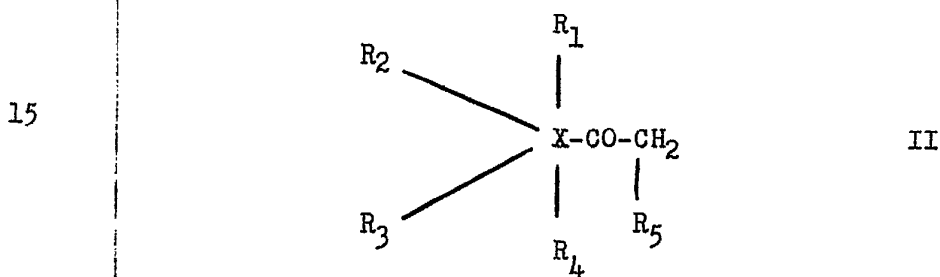


dioxol, benzodioxano, decahidroisoquinoleína, benzotiazol, benzimidazol.

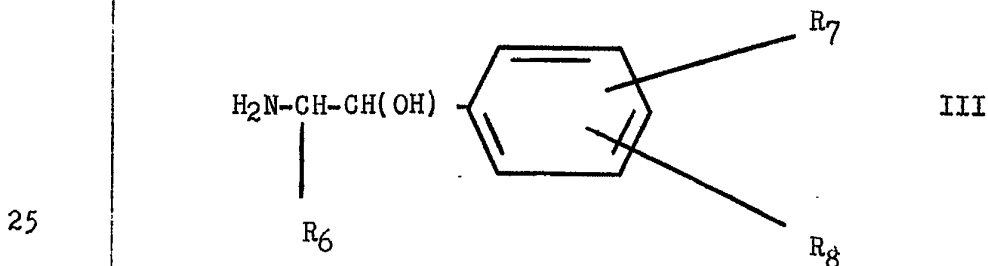
5 Se ha encontrado ahora que estos compuestos poseen valiosas propiedades farmaceuticas, y son apropiados para la preparación de medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades del corazón y de la circulación.

10 La preparación de las aminocetonas heterocíclicas de la fórmula general antes indicada puede tener lugar, de manera de por si conocida,

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



20 con un compuesto de la fórmula general



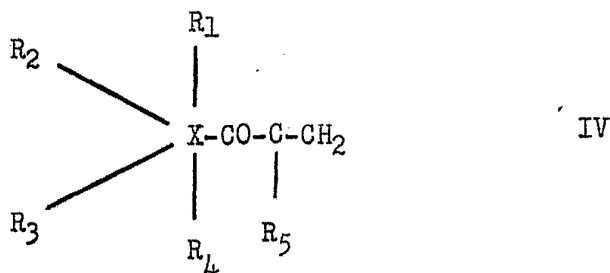
en presencia de formaldehido o de una sustancia que proporciona formaldehido, en un disolvente, o

30 b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



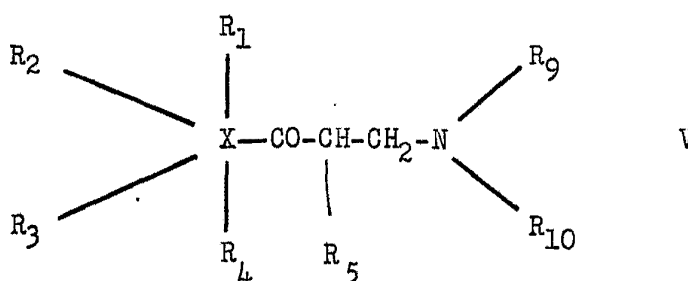
1963

5



o la correspondiente base de Mannich de la fórmula general

10



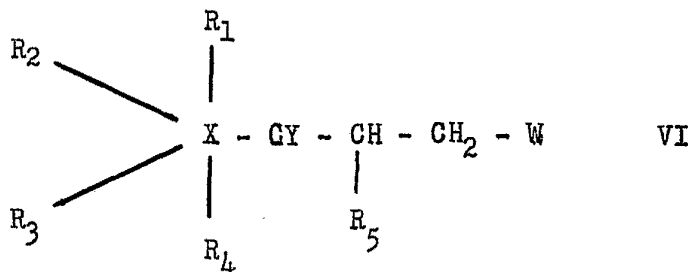
15

en que los radicales R_1 a R_5 tienen los significados antes indicados, y los radicales R_9 y R_{10} representan radicales alcohilo de bajo peso molecular, con un compuesto de la fórmula general III, o

20

c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general VI

25



con un compuesto de la fórmula general

10.1.69

peraturas de reacción se encuentra generalmente en un valor superior, preferiblemente entre 80 y 120°C, y en cantidad de disolvente se consideran por ejemplo agua, alcohol y agua, o un sistema de dos fases tal como agua y benceno, o agua y tolueno.

5

En el modo del procedimiento c) la reducción puede tener lugar por ejemplo por hidrogenación en presencia de uno de los catalizadores de hidrogenación usuales, o por ejemplo mediante hidruros de aluminio y metal alcalino o borohidruros alcalinos en un disolvente tal como agua, alcohol, éter, etc. entre 0 y 50°C, o también por ejemplo mediante isopropilato de aluminio en isopropanol, entre 80 y 140°C.

10

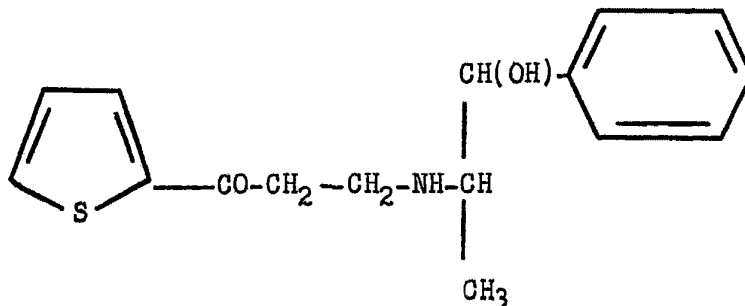
Los compuestos obtenidos, que contienen átomos de carbono ópticamente activos y que generalmente resultan en forma de racematos, pueden ser separados en los isómeros ópticamente activos de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante un ácido ópticamente activo. Sin embargo, también es posible emplear desde el comienzo materiales de partida ópticamente activos o también diastereoisómeros, obteniéndose entonces en calidad de producto final una correspondiente forma ópticamente activa o configuración diastereoisómera pura.

15

20

Ejemplo 1. l -{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]-etil}-tienil-(2)-cetona.

25



30

10.1.69



2

969

Procedimiento a): 12,6 g (0,1 moles) de 2-acetil-tiofeno, 18,7 g (0,1 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina, y 4 g (0,13 moles) de paraformaldehído son disueltos en 20 mg de isopropanol y después de añadir 0,2 ml de HCl concentrado son puestos a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la solución todavía caliente es mezclada con 100 ml de acetona. El clorhidrato que se separa por cristalización al enfriar es purificado por recristalización a partir de etanol. Punto de fusión 191-192°C. Rendimiento: 17 g.

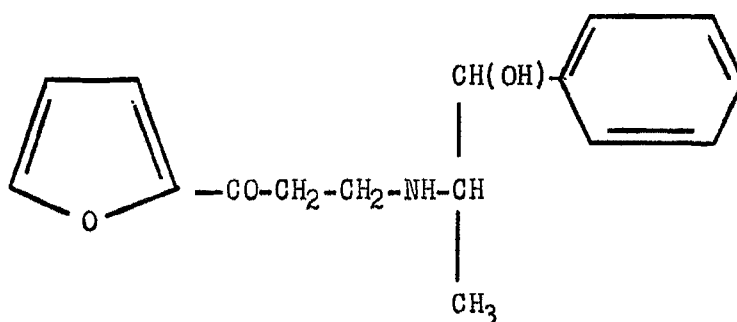
Procedimiento b). 1,5 g (0,01 moles) de ℓ -norefedrina son disueltos en 50 ml de éter y se añaden 2,7 g (0,02 moles) de tienil-(2)-vinilcetona disueltos en 10 ml de éter. Después de 0,5 horas se separan 2 g de la base que, recristalizados a partir de etanol, funden a 118-120°C. El clorhidrato obtenido a partir de esto tiene un punto de fusión de 191-192°C.

2,2 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2- β -beta-dimetilaminopropionil]-tiofeno, 1,5 g (0,01 moles) de ℓ -norefedrina son disueltos en porciones de 10 ml de agua y son calentados conjuntamente durante 0,5 horas sobre baño de agua. Al enfriar precipita la base, que es lavada con éter y es transformada en el clorhidrato en etanol con HCl etanólico. Punto de fusión: 191-192°C, rendimiento 1 g.

Procedimiento c): 5,2 g (0,03 moles) de 2- β -beta-cloro-propionil]-tiofeno son disueltos en 25 ml de dimetilformamida y son reunidos con una solución de 4,5 g (0,03 moles) de ℓ -norefedrina y 4 g (0,03 moles) de trietilamina en 25 ml de dimetilformamida. Después de una

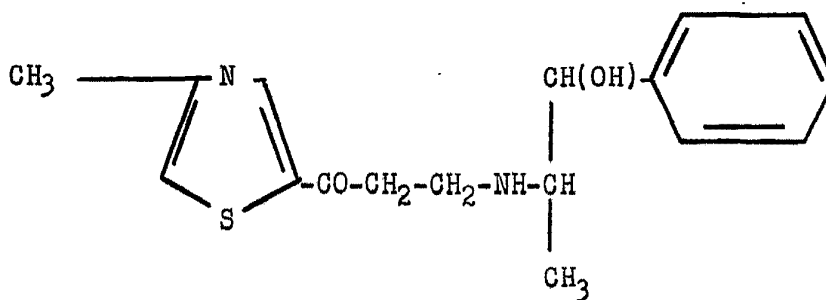
hora se separa por filtración el clorhidrato de trietilami-
na formado y se acidifica el filtrado con HCl isopropa-
nólico. A continuación, se precipita con éter el clorhi-
drato a partir de esta solución y se recristaliza a partir
de etanol. Punto de fusión 191-192°C, rendimiento 7 g.

Ejemplo 2. ℓ -{2- β -fenil-3-hidroxi-propil-
(2)-amino γ -etil}-fural(2)-cetona



15 11 g (0,1 moles) de 2-acetil-furano, 18,7 g (0,1 moles) de
clorhidrato de ℓ -norefedrina en 4 g (0,13 moles) de
paraformaldehido son calentados a reflujo durante 2 horas
en 20 ml de isopropanol añadiendo 5 gotas de HCl etanóli-
co. El clorhidrato ya precipitado es bien agitado a fondo
con 50 ml de acetona y es filtrado con succión. Es purifi-
cado por recristalización a partir de etanol. Punto de fu-
sión: 186-187°C, rendimiento 10,5 g.

Ejemplo 3. ℓ -{2- β -fenil-3-hidroxi-propil-
(2)-amino γ etil}-[4-metil-tiazolil-(2)]cetona



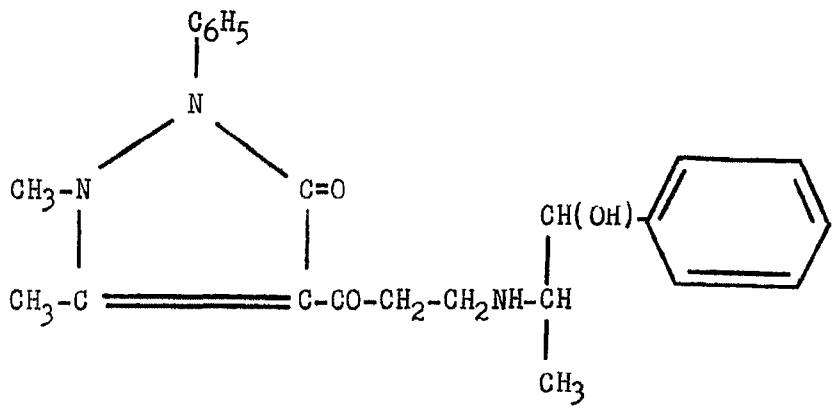


7 g (0,05 moles) de 4-metil-2-acetil-tiazol, 9,4 g (0,5 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina, 2 g (0,067 moles) de paraformaldehido y 5 gotas de HCl isopropanólico, son hechos reaccionar y tratados en 15 ml de isopropanol, tal como en el Ejemplo 2.

El clorhidrato es recristalizado a partir de metanol. Punto de fusión 167-199°C. Rendimiento 7 g.

Ejemplo 4. *l*-{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]etil}-antipiril-(4)-cetona

10



15

11,5 g (0,05 moles) de 4-acetil-antipirina, 9,5 g (0,05 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina, y 2 g (0,67 moles) de paraformaldehido son mezclados en 20 ml de isopropanol con 5 gotas de ácido clorhídrico isopropanólico, y se ponen a ebullición bajo reflujo en total durante 5 horas, añadiendose después de 3 horas 1 g adicional de paraformaldehido. Después, el disolvente es separado por destilación y el residuo es tratado con solución de carbonato de sodio. La base de Mannich que resulta en forma de aceite es hecha cristalizar con éter. Con 2 moles de HCl forma un diclorhidrato, que es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 206-208°C., rendimiento 9 g.

20

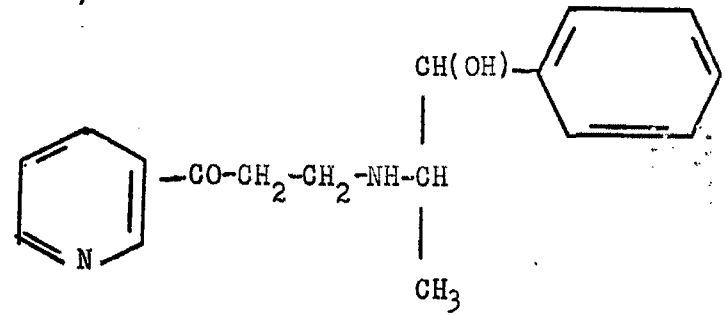
25

30



Ejemplo 5. ℓ -{2- β -fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino γ -etil}-piridil-(3)-cetona

5



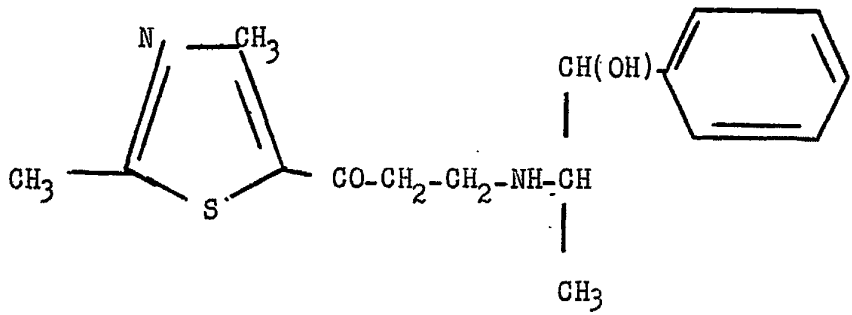
10

40 g (0,33 moles) de 3-acetil-piridina, 18,7 g (0,1 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 3 g (0,1 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición bajo reflujo en 15 ml de isopropanol en total durante 3 horas, añadiendose después de 1 hora 1 g de paraformaldehido. Seguidamente, se diluye con 300 ml de acetona. El clorhidrato que precipita es recristalizado a partir de metanol y etanol (1:2). Punto de fusión 187-189°C. Rendimiento 7 g.

15

Ejemplo 6. ℓ -{2- β -fenil-3-hidroxi-propil(2)-amino γ -etil}-[2,4-dimetil-tiazolil-(5)]cetona.

20



25

25 g (0,16 moles) de 2,4-dimetil-5-acetil-tiazol, 30 g (0,16 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 5 g (0,16 moles) de paraformaldehido son mezclados en 50 ml de isopropanol con 15 gotas de ácido clorhídrico isopropanólico y son puestos a ebullición en baño de agua en total duran

30

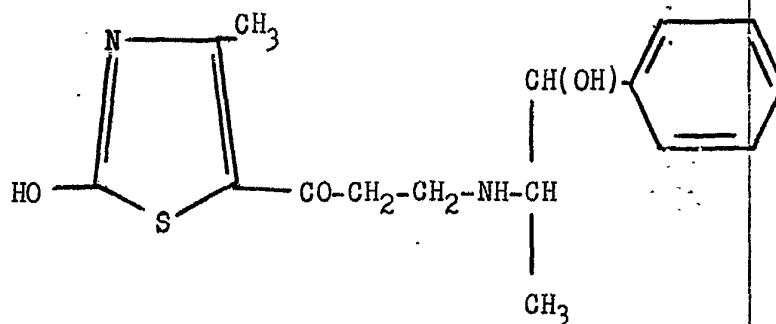


te 1 hora. Después de 0,5 horas se añaden 1,5 g adicionales de paraformaldehído. La solución todavía caliente es diluída con 100 ml de acetona. El clorhidrato que precipita es recristalizado a partir de etanol al 80%. Punto de fusión 208-210°C. Rendimiento 6,6 g.

5

Ejemplo 7. ℓ -{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]etil}-[4-metil-2-hidroxi-tiazolil-(5)]cetona.

10



15

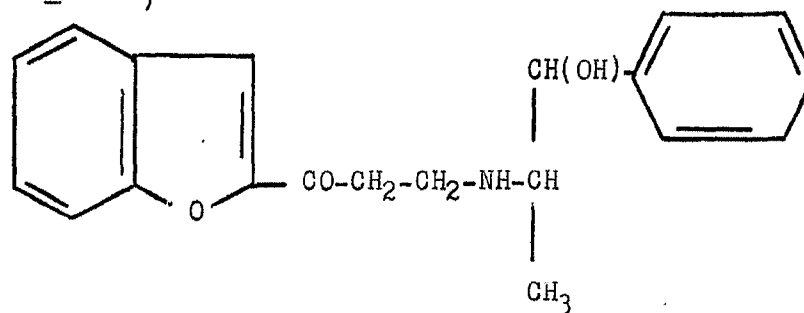
5 g (0,035 moles) de 4-metil-2-hidroxi-5-acetil-tiazol, 6,6- g(0,035 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 1,5 g (0,05 moles) de paraformaldehído son puestos a ebullición bajo reflujo durante 2 horas en 20 ml de ácido acético glacial. El clorhidrato que precipita al enfriar es recristalizado a partir de metanol y etanol (1:1).

20

Punto de fusión 209-210°C. Rendimiento 4,5 g.

Ejemplo 8. ℓ -{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]etil}-cumaronil-cetona.

25



30

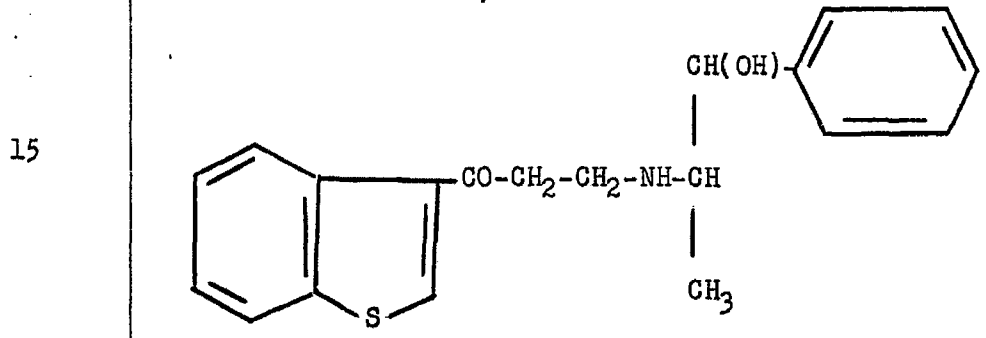
40 g (0,25 moles) de 2-acetil-cumaronona, 46,5 g (0,25 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 7,5 g (0,25 moles)

10.1.69

27
 10 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95
 1969
 MAR 22

les) de paraformaldehido son disueltos en 200 ml de alcohol isoamílico y son puestos a ebullición bajo reflujo durante 0,5 horas después de añadir 10 gotas de ácido clorhídrico etanólico. A continuación, se añaden 2,5 g (0,083 moles) adicionales de paraformaldehido y se sigue calentando durante 0,25 horas. La solución todavía caliente es diluída con 100 ml. de acetona. Al enfriar se separa por cristalización el clorhidrato, que es disuelto y precipitado a partir de etanol. Punto de fusión 199-200°C, rendimiento 31,5 g.

Ejemplo 9. ℓ -3-{3-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-7-propionil]-}tionafteno.



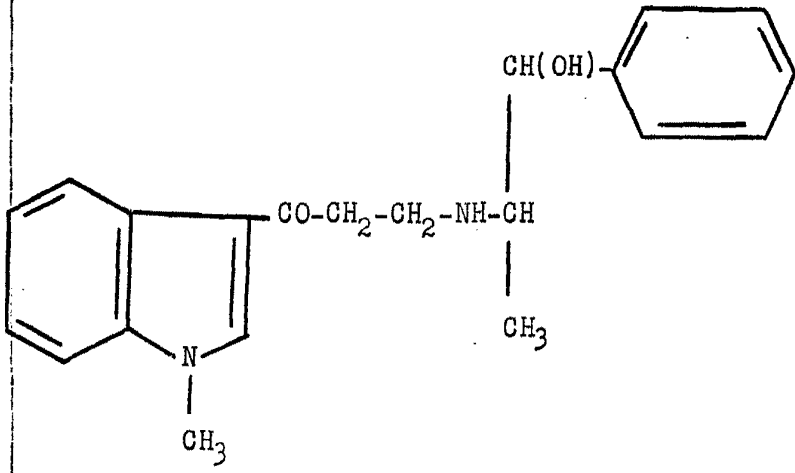
20 17,6 g (0,1 moles) de 3-acetil-tionafteno, 18,7 g (0,1 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición bajo reflujo durante 2 horas en 50 ml de isopropanol. La solución todavía caliente es diluída con 100 ml. de acetona. Al enfriar precipita el clorhidrato, que es recristalizado a partir de metanol. Punto de fusión 220-221°C, rendimiento 18,5 g.

Ejemplo 10. ℓ -3-{3-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-7-propionil]-}l-metil-indol.

10.1.69



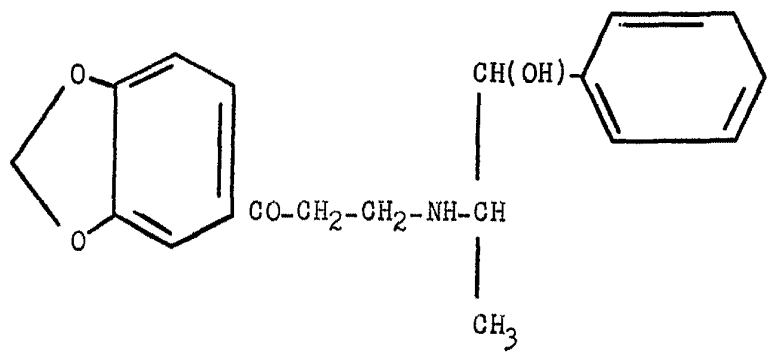
5
10
15
20
25
30



25 g (0,13 moles) de 1-metil-3-acetil-indol, 24,3 g (0,13 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina y 5 g (0,17 moles) de paraformaldehido son disueltos en 100 ml de isopropanol y son calentados en total durante 6 horas en baño de agua. Después de 2 horas en cada caso se añaden 2,5 g adicionales de paraformaldehido. A continuación, el disolvente es separado por destilación y el residuo es disuelto en acetona moderadamente caliente. El clorhidrato que precipita al enfriar es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 194-195°C, rendimiento 22 g.

Ejemplo 11. *l*-5-{3-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]-propionil}-benzodioxol-(1,3).

25
30



8 g (0,048 moles) de 5-acetil-benzodioxol-(1,3), 9,1 g (0,048

10.1.69

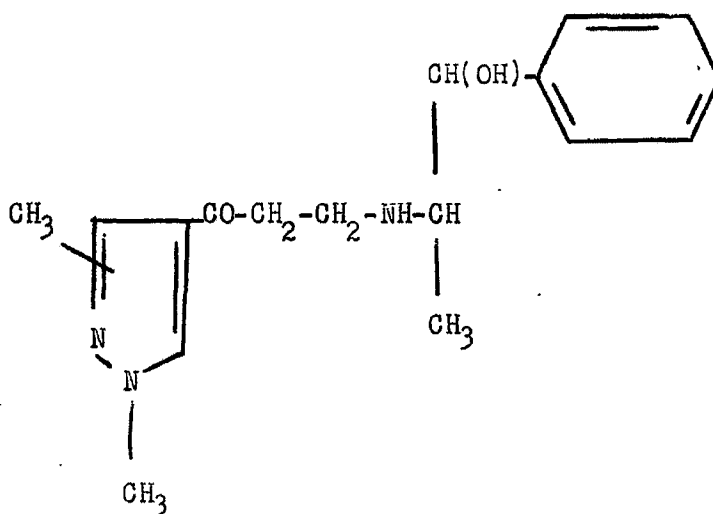


1969

moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina y 2,9 g (0,097 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición sobre baño de agua durante 2 horas en 30 ml de isopropanol después de añadir 5 gotas de ácido clorhídrico isopropanólico.

Después de añadir 100 ml de acetona a la solución de reacción moderadamente caliente precipita el clorhidrato, que es recrystalizado a partir de etanol. Punto de fusión 195-197°C, rendimiento 9 g.

Ejemplo 12. *l*-4-(3-(3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino)-propionil)-1,3-dimetil-pirazol y -1,5-dimetil-pirazol (mezcla).



26 g (0,19 moles) de la mezcla de isómeros de 1,3- y 1,5-dimetil-4-acetilpirazol que resulta en la síntesis, 37,4 g (0,2 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina y 9 g (0,3 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas en 150 ml de isopropanol. Al enfriar cristaliza el clorhidrato, que es recrystalizado a partir de isopropanol y seguidamente 2 veces a partir de etanol. Punto de fusión 196°C,

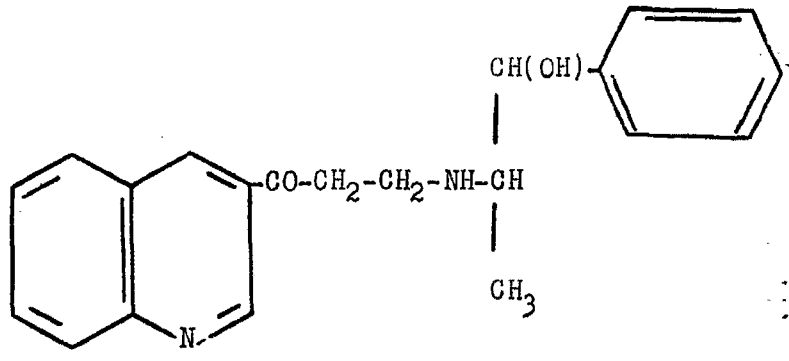
10.1.69

2 1969

rendimiento 11 g.

Ejemplo 13. l - {2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino7-etil]-quinoleil-(3)-cetona

5
10

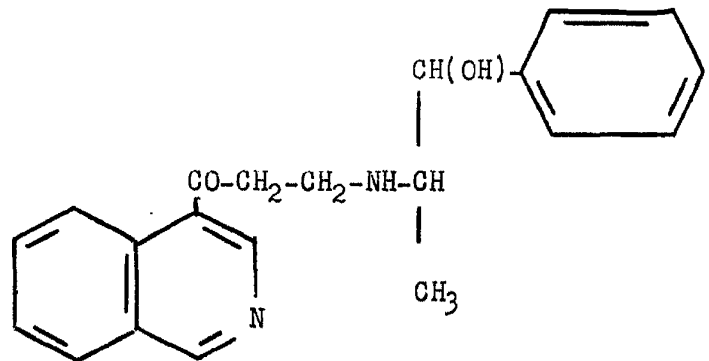


10 g (0,058 moles) de 3-acetil-quinoleína, 11,2 g (0,058 moles) de clorhidrato de l -norefedrina y 1,6 g (0,058 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición sobre baño de agua en 75 ml de isopropanol durante 2,5 horas, añadiéndose después de 1 hora 0,8 (0,026 moles) adicionales de paraformaldehido. Al mezclar con 150 ml de acetona precipita el clorhidrato, que es recristalizado a partir de metanol al 80%, punto de fusión: 205-206°C, rendimiento 5 g.

15
20

Ejemplo 14. l - {2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino7-etil] isoquinoleil-(4)-cetona

25



5 g (0,024 moles) de clorhidrato de 4-acetil-isoquinoleína, 4,6 g (0,024 moles) de clorhidrato de l -norefedrina y 0,7 g (0,024 moles) de paraformaldehido son

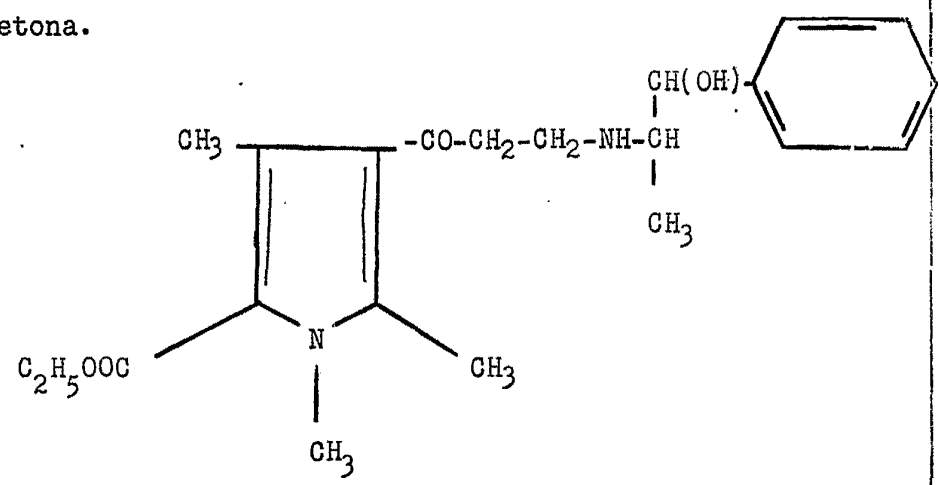
30
10.1.69



1969

puestos a ebullición sobre baño de agua durante 2,5 horas en 50 ml de mezcla (1:1) de etanol e isopropanol, añadiéndose después de 1 hora 0,4g(0,012 moles) adicionales de paraformaldehído. Al enfriar precipita el diclorhidrato, que es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 208°C, rendimiento 3 g.

Ejemplo 15. ℓ -{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]-etil}-[1,2,4-trimetil-5-carboetoxipirrolil-(3)]-cetona.



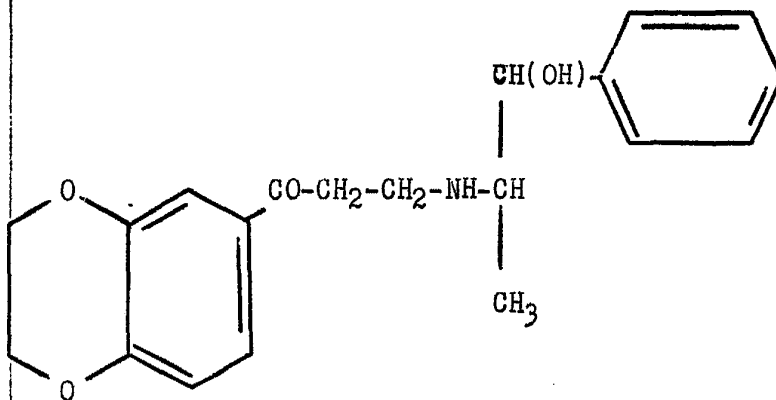
18 g (0,081 moles) de 1,2,4-trimetil-3-acetil-5-carboetoxipirrol 15,2 g (0,081 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 2,4 g (0,081 moles) de paraformaldehído son puestos a ebullición sobre baño de agua en 50 ml de isopropanol durante 1,5 horas, añadiéndose después de 0,5 horas 1,2 g (0,04 moles) adicionales de paraformaldehído. Al mezclar con 100 ml de acetona precipita el clorhidrato, que es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 179-180°C, rendimiento 10 g.

Ejemplo 16. ℓ -6-{3-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]-propionil}-benzodioxano-(1,4).

10.1.69



5



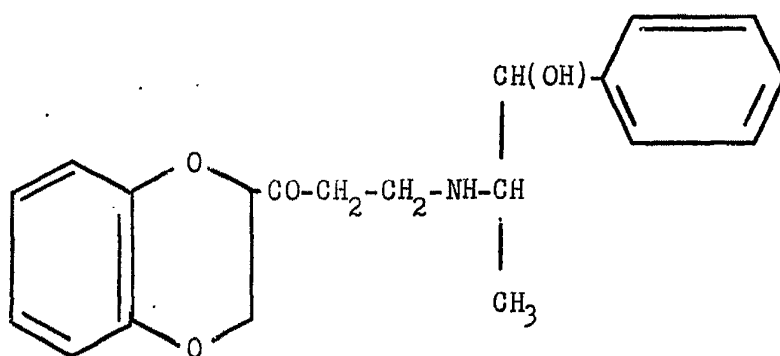
10

11,7 g (0,066 moles) de 6-acetil-1,4-benzodioxano, 12,3 g (0,066 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 2 g (0,067 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición sobre baño de agua en 33 ml de isopropanol durante 2 horas, añadiéndose después de 1 hora 2 g (0,067 moles) adicionales de paraformaldehido. El disolvente es separado por destilación y el residuo es tratado con acetona. El clorhidrato resultante es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 201°C, rendimiento 7,5 g.

15

Ejemplo 17. ℓ -2-{3-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino-7-propionil]-benzodioxano-(1,4)}.

20



25

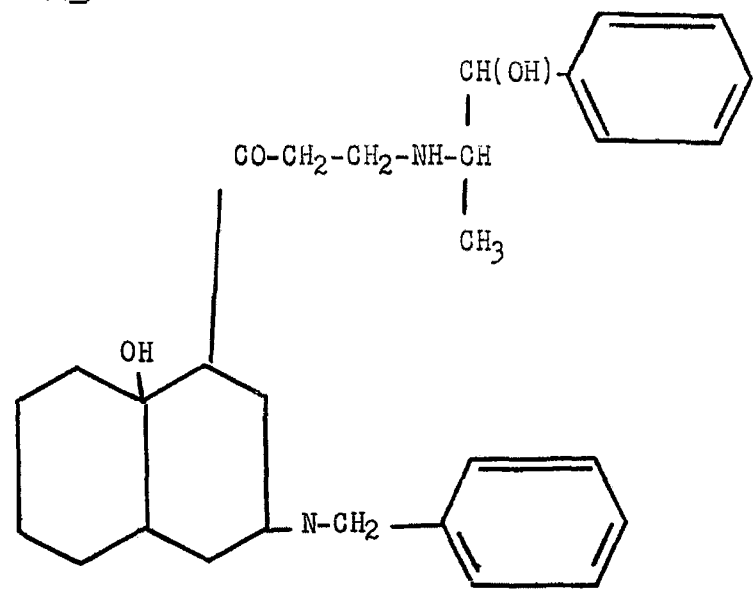
11 g (0,061 moles) de 2-acetil-1,4-benzodioxano, 11,6 g (0,062 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 1,85 g (0,062 moles) de paraformaldehido son hechos reaccionar y tratados en 30 ml de isopropanol tal como en el Ejemplo 16. Punto de fusión 178°C, rendimiento 8 g.

30

10.1.69

Ejemplo 18. l - {2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]-etil} - [2-bencil-10-hidroxi-decahidroisoquinoleil-(4)]-cetona.

5



10

15

11 g (0,0339 moles) de clorhidrato de 2-bencil-4-acetil-10-hidroxi-decahidroisoquinoleína, 6,5 g (0,035 moles) de clorhidrato de l -norefedrina y 1,4 g (0,047 moles) de paraformaldehido son puestos a ebullición sobre baño de agua durante 2 horas en 35 ml de isopropanol, añadiéndose después de 1 hora 1,4 g adicionales de paraformaldehido. A continuación, el disolvente es separado por destilación y el residuo es mezclado con acetona y acetato de etilo. El diclorhidrato resultante es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 182-183°C, rendimiento 7 g.

20

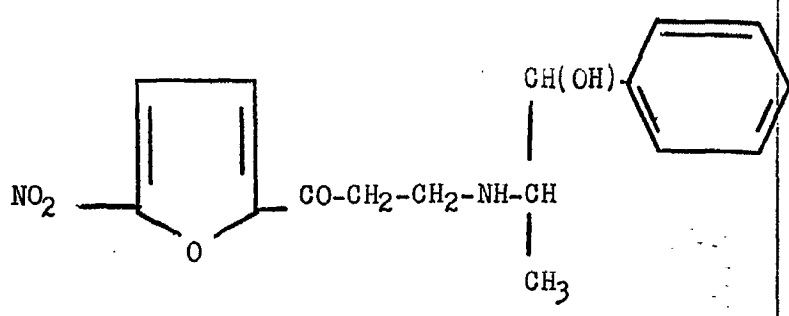
25

Ejemplo 19. l - {2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]-etil} - [5-nitrofuril-(2)]-cetona.



0069

5



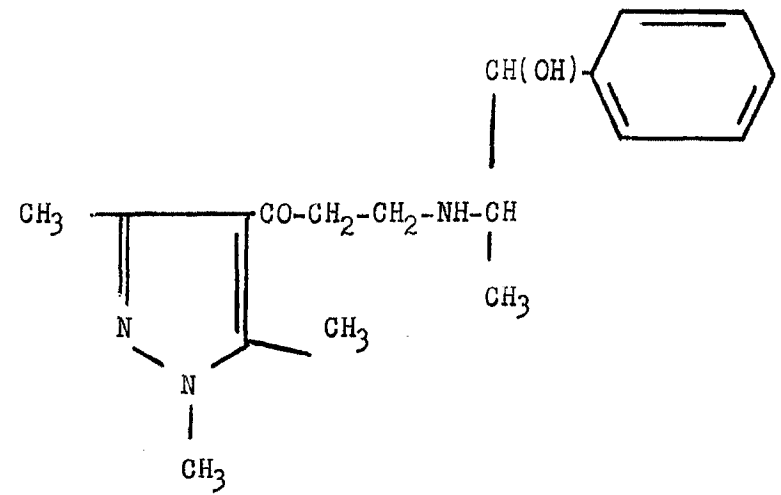
10

11,6 g (0,075 moles) de 2-acetil-5-nitrofurano, 14 g (0,075 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina y 3 g (0,1 moles) de paraformaldehido son calentados sobre baño de agua durante 3 horas en 50 ml de isopropanol. El clorhidrato que precipita al enfriar es recristalizado a partir de etanol al 80%. Punto de fusión 210°C con descomposición. Rendimiento 3 g.

15

Ejemplo 20. *l*-4-{3-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]propionil}-1,3,5-trimetil-pirazol.

20



25

27 g (0,178 moles) de 1,3,5-trimetil-4-acetil-pirazol, 33 g (0,177 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina y 108 g (0,36 moles) de paraformaldehido son calentados sobre baño de agua, durante 2 horas, en 150 ml de isopropanol. A continuación, se separa el disolvente por destilación y se mezcla el residuo con 100 ml de acetona. El

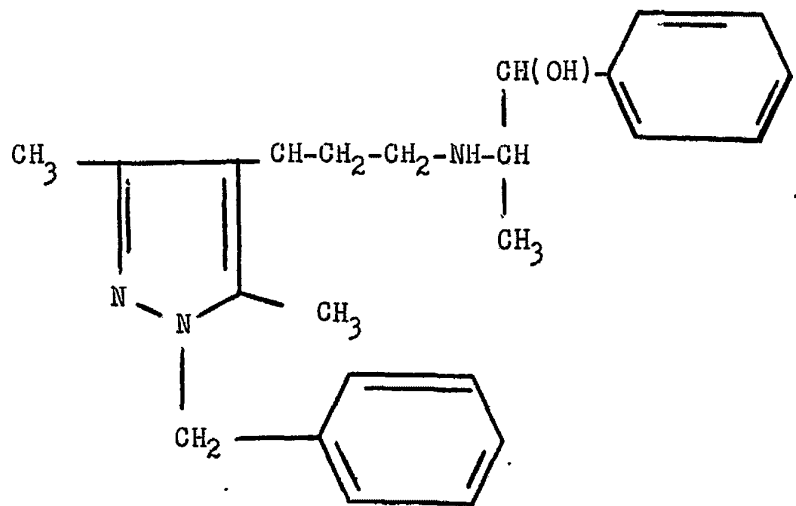
10.1.69

2-10-1969

clorhidrato precipitado es recristalizado a partir de iso-
propanol. Punto de fusión: 191 g ; rendimiento 14,5 g.

Ejemplo 21. l -4-{3-[3-fenil-3-hidroxi-pro-
pil-(2)-amino-7 propionil-} 1-bencil-3,5-dimetil-pirazol.

5



10

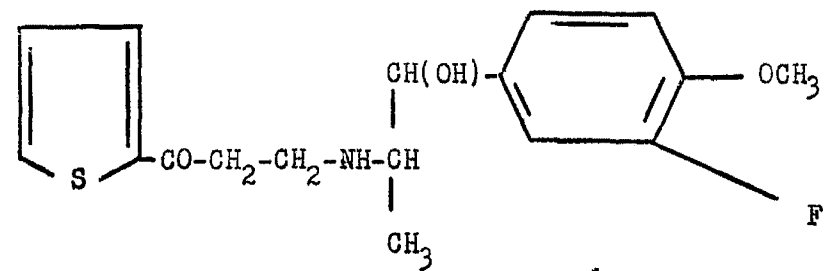
15

13,5 g (0,0624 moles) de 3,5-dimetil-1-bencil-
4-acetil-pirazol, 11,1 g (0,0593 moles) de clorhidrato
de l -norefedrina y 3,6 g (0,12 moles) de paraformal-
dehido son calentados durante 2 horas sobre baño de agua.
Al mezclar la solución de reacción con 100 ml de acetona
precipita el clorhidrato, que es recristalizado a partir
de etanol. Punto de fusión 200°C; rendimiento 11 g.

20

Ejemplo 22. d , l -{2-[3-(3-fluor-4-metoxi-
fenil)-3-hidroxi-propil-(2)-amino-7-etil} -tienil-(2)-
cetona.

25



30

28 g (0,119 moles) de clorhidrato de d , l -3-(3-fluor-4-

10.1.69

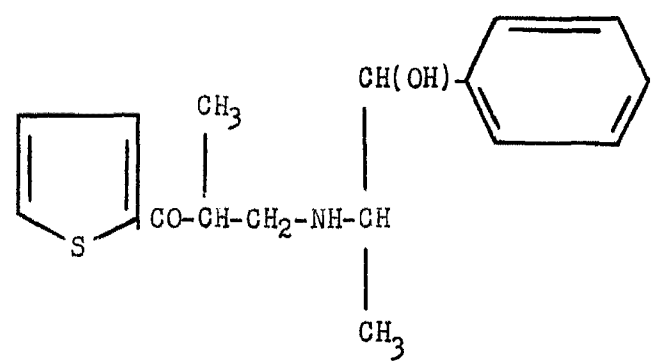


metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil-(2)-amina, 15 g (0,119 moles) de 2-acetil-tiofeno y 7,2 g (0,24 moles) de paraformaldehido son hechos reaccionar y tratados en 200 ml de isopropanol, tal como en el Ejemplo 21. El clorhidrato es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 208°C; rendimiento 10 g.

5

Ejemplo 23. ℓ -{1-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]propil-(2)}-tienil-(2)-cetona

10



15

43 g (0,307 moles) de 2-propioniltiofeno, 57,7 g (0,308 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 18,4 g (0,614 moles) de paraformaldehido son hechos reaccionar y tratados en 60 ml de isopropanol durante 1 hora como en el Ejemplo 21. El clorhidrato es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión 208°C; rendimiento 16,5 g.

20

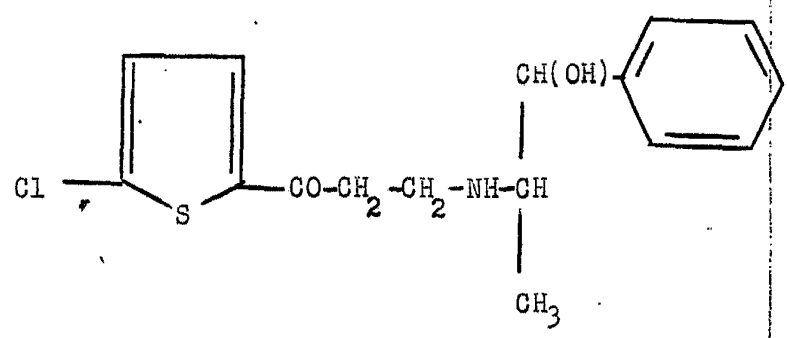
Ejemplo 24. ℓ -{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]etil}-[5-cloro-tionil-(2)]-cetona.

25



1009

5



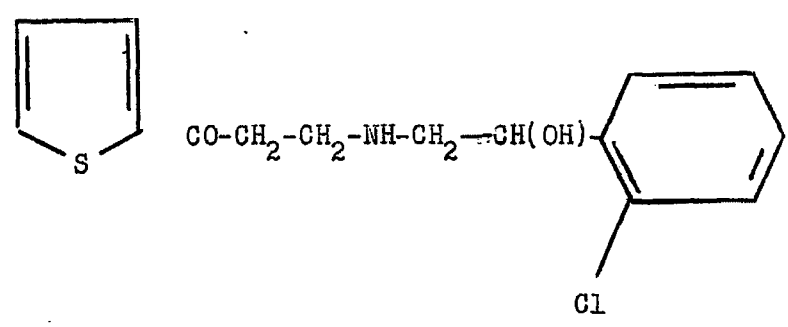
10

30 g (0,187 moles) de 2-acetil-5-cloro-ticfeno,
 35 g (0,187 moles) de clorhidrato de *l*-norefedrina y 5,6
 g (0,187 moles) de paraformaldehido son hechos reaccionar
 y tratados en 50 ml. de isopropanol durante 1 hora como
 en el ejemplo 21. El clorhidrato es recristalizado a
 partir de etanol. Punto de fusión 198°C; rendimiento 16 g.

15

Ejemplo 25. d, *l*-{2-[2-(2-cloro-fenil)-2-
 hidroxietilamino]-etil}-tienil-(2)-cetona

20



25

12,6g(0,1 moles) de 2-acetil-tiofeno, 20,8 g (0,1 moles)
 de clorhidrato de d, *l*-2-(2-cloro-fenil)-2-hidroxietilami-
 na y 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehido son calenta-
 dos sobre baño de agua durante 2 horas en 100 ml de iso-
 propanol. A continuación, se separa por destilación el
 disolvente y se hace cristalizar el residuo con acetato
 de etilo. El clorhidrato es recristalizado a partir de

30

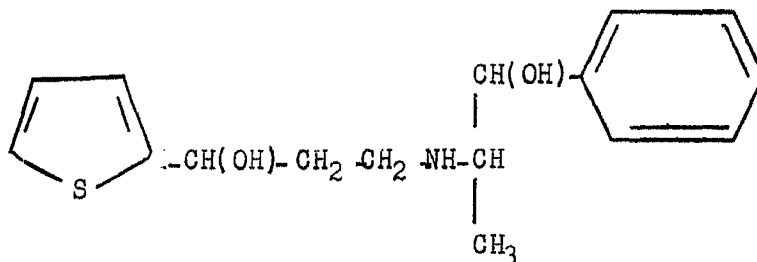
10.1.69



etanol. Punto de fusión 158-160°C; rendimiento 4 g.

Ejemplo 26. $\left[3\text{-fenil-3-hidroxi-propil-(2)}\right]\text{-}$
 $\left\{3\text{-}\left[\text{tienil-(2)}\right]\text{-3-hidroxi-propil-(1)}\right\}\text{-amina.}$

5



10

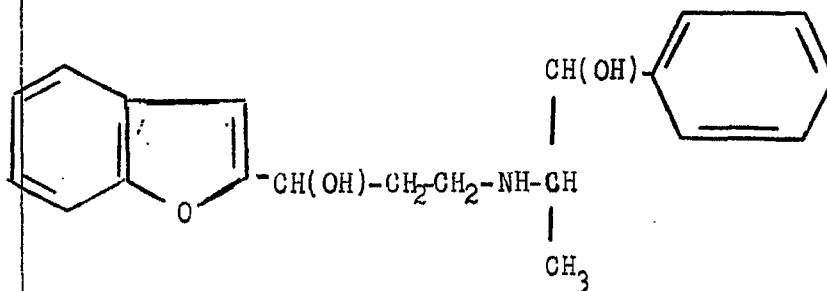
63 g (0,2 moles) de clorhidrato de $l\text{-}\left\{2\text{-}\left[3\text{-fenil-3-}$
hidroxi-propil-(2)-aminoetil}\right\}\text{-tienil-(2)-cetona y 300 g
de isopropilato de aluminio son calentados en 2 litros de
isopropanol a 130°C, y la acetona que resulta en la re-
ducción es separada por destilación a través de una co-
luna. Después de 7 horas la solución enfriada es mezcla-
da con ácido cítrico (100 g en 200 ml de agua) y a con-
tinuación es fuertemente alcalinizada con lejía de sosa
al 30%. La fase orgánica es secada sobre óxido de calcio,
el disolvente es separado por destilación en vacío, y el
residuo es hecho cristalizar con éter. El aminoalcohol
funde a 123-125°C, después de haber sido recristalizado
a partir de alcohol al 50%. Con 1 mol de HCl resulta un
clorhidrato que, recristalizado a partir de dioxano, funde
a 152-155°C. Rendimiento 13 g.

15

20

25

Ejemplo 27. $\left[3\text{-fenil-3-hidroxi-propil-(2)}\right]\text{-}$
 $3\text{-}\left[\text{cumaronil-(2)}\right]\text{-3-hidroxi-propil-(1)-amina.}$



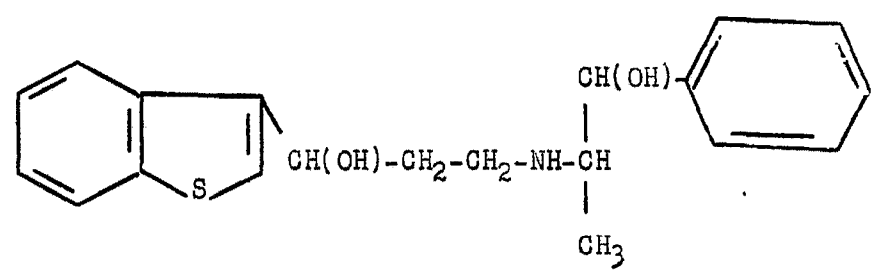
30

10.1.69.



18 g (0,05 moles) de clorhidrato de $\{2\text{-}\langle 3\text{-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino}\rangle\text{-etil}\}$ -cumaronil-cetona son suspendidos en 100 ml de etanol y son reducidos con 2 g de borohidruro de sodio disueltos en 50 ml de etanol, a la temperatura ambiente. Después de 1 hora se mezcla con 5 ml de HCl(concentrado), se separa por filtración del NaCl, se separa el disolvente por destilación en vacío y se recristaliza el residuo a partir de isopropanol y acetato de etilo (1:1). El clorhidrato funde a 210-215°C con descomposición. Rendimiento 11 g.

Ejemplo 28. $\langle 3\text{-fenil-3-hidroxi-propil-(2)}\rangle\text{-}\{3\text{-}\langle 3\text{-tioaftenil-(3)}\rangle\text{-3-hidroxi-propil-(1)}\}$ -amina.



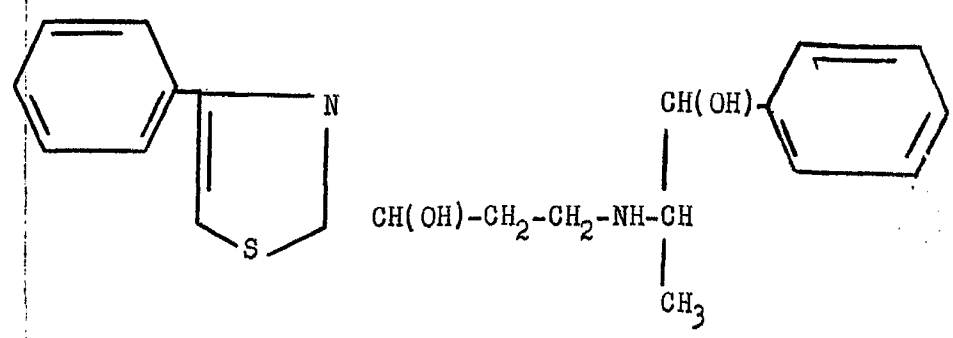
19 g (0,05 moles) de clorhidrato de $\{3\text{-}\langle 3\text{-}\langle 3\text{-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino}\rangle\text{-propionil}\}$ -tioafteno son suspendidos en 100 ml de etanol y son reducidos con 2 g de borohidruro de sodio, disueltos en 50 ml de etanol, a la temperatura ambiente. Después de 1 hora se filtra, se separa el disolvente por destilación y se disuelve el residuo en éter. A partir de la solución etérea se precipita el clorhidrato con HCl etanólico. Se recristaliza a partir de isopropanol. Punto de fusión 167-170°C, rendimiento 12 g.

Ejemplo 29. $\langle 3\text{-fenil-3-hidroxi-propil-(2)}\rangle\text{-}\{3\text{-}\langle 4\text{-fenil-tiazolil-(2)}\rangle\text{-3-hidroxi-propil-(1)}\}$ amina

30
10.1.69

27 FEB 1969

5



10

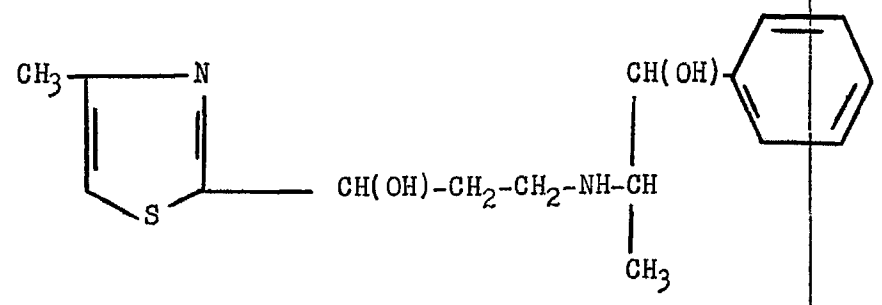
6 g (0,015 moles) de clorhidrato de ℓ -{2-[3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-amino]etil}-[4-fenil-tiazolil-(2)]-cetona son suspendidos en 60 ml de metanol y son reducidos por adición de 0,6 g (0,016 moles) de borohidruro de sodio. Después de 1 hora se separa por destilación el disolvente y se disuelve el residuo en acetona. A partir de esta solución se precipita el fumarato con ácido fumárico, y subsiguientemente se libera de nuevo la base con lejía de sosa. La base oleosa es recogida en éter, es transformada en el clorhidrato con ácido clorhídrico isopropanólico, y se recristaliza la sal a partir de etanol. Punto de fusión 178-181°C, rendimiento 2,5 g.

15

20

Ejemplo 30.- [1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)]-{1-[4-metil-tiazolil-(2)]-1-hidroxi-propil-(3)}-amina.

25



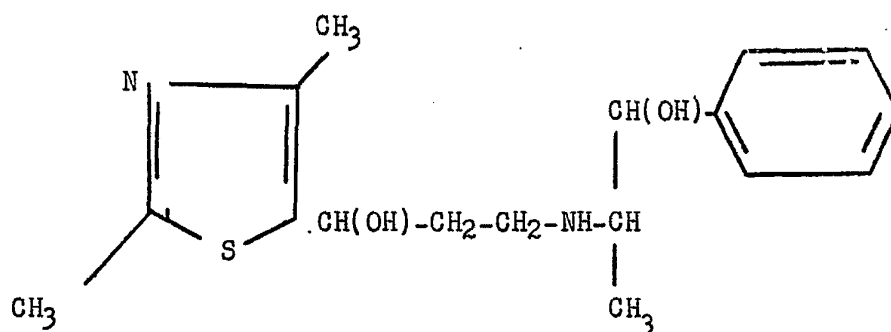
30
10.1.69

15 g (0,44 moles) de clorhidrato de {2-[1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino]etil}-[4-metil-tiazolil-



(2)7-cetona son reducidos a la temperatura ambiente en 150 ml de metanol con 1 g de boranato de sodio. Después de dejar reposar durante la noche se acidifica con HCl, concentrado, se separa el disolvente por destilación y se extrae el residuo con etanol hirviente. Al enfriar se separa por cristalización la sal de HCl. Punto de fusión 201-202°C.; rendimiento 5,5 g.

Ejemplo 31. 1-fenil-1-hidroxi-propil(2)7-
{1-2,4-dimetil-tiazolil-(5)7-1-hidroxi-propil-(3)}-ami-
na.



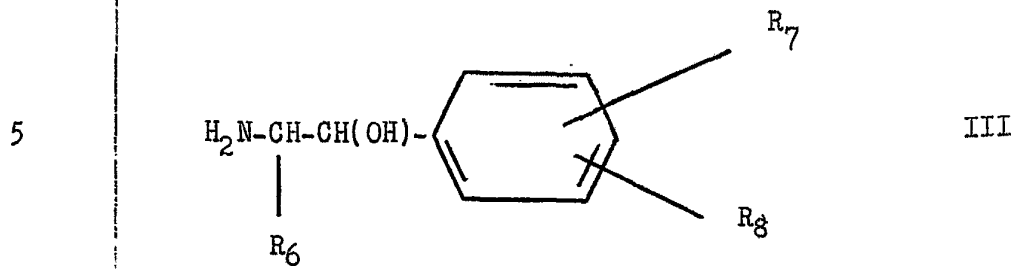
10,7 g (0,03 moles) de clorhidrato de {2-1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino7etil} -2,4-dimetil-tiazolil-(5)7-cetona son reducidos y tratados en 100 ml de metanol con 1 g de boranato de sodio tal como en el Ejemplo 5. Sal de HCl, punto de fusión 217-218°C, rendimiento 5 g.

- N O T A -

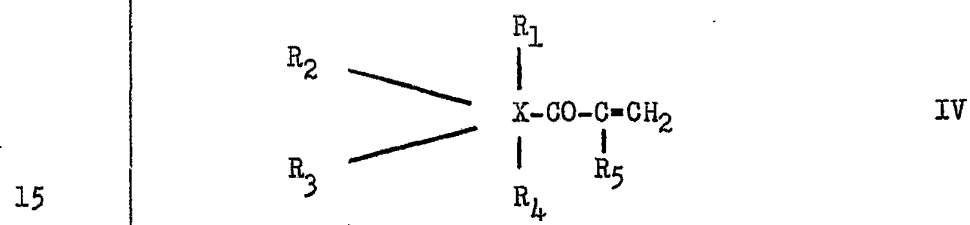
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:



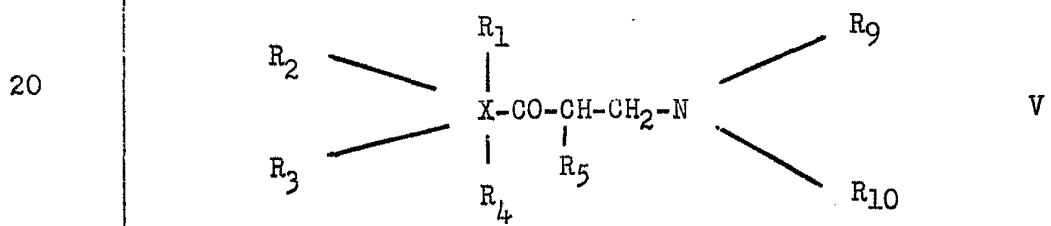
con un compuesto de la fórmula general



10 en presencia de formaldehído o de una sustancia que proporciona formaldehído, en un disolvente, o b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



o la correspondiente base de Mannich de la fórmula general



25 en que los radicales R₁ a R₅, tienen los significados antes indicados, y los radicales R₉ y R₁₀ representan radicales alcohilo de bajo peso molecular, con un compuesto de la fórmula general III, o c) un compuesto de la fórmula general



1969

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se separan los productos del procedimiento en sus isómeros ópticamente activos según los métodos usuales para ello.

5 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utilizan isómeros ópticamente activos o diastereoisómeros en calidad de materiales de partida.

10 5.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterociclicos amino-oxigenados.

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

Esta Memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 7 - ene 1969

P.A.

Alfonso de Echevarría
Por el Autor

10.1.69

f..b.

- 30 -