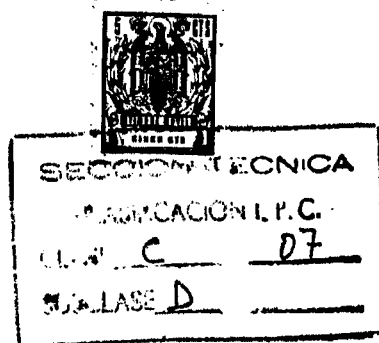


366.538

Case 4-2813⁺

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



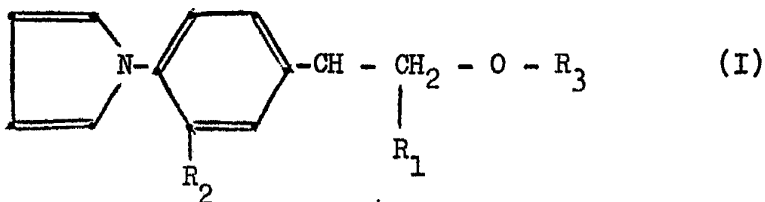
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ALCOHOLES
FENILICOS SUBSTITUIDOS Y SUS ESTERES", a favor de la firma
suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la preparación de nuevos alcoholes fenéticos
substituidos y sus ésteres, con propiedades valiosas farma-
cológicamente.

5. Los alcoholes fenéticos substituidos y sus
ésteres que corresponden a la fórmula general



en la que

R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
 R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno hasta
el número atómico 35 y

POOR
QUALITY



R_3 significa hidrógeno o un grupo alcanoilo con 2-5 átomos de carbono,

no se conocían hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, estas nuevas ma-
5. terias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable. La actividad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general I se puede mostrar por ejemplo en el ratón según el método descrito
10. por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 95, 729 (1957), en el que se comprueba la dosis de sustancia necesaria para evitar el síndrome activo por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. La actividad antiflogística se muestra por ejemplo en conejillos de indias
15. en el ensayo de eritema ultravioleta descrito por G. Wilhelmi, Schweiz. Med. Wochenschrift 79, 577 (1949), así como ratas en el ensayo de edema bolus alba según G. Wilhelmi, Jap.J. Pharmacol. 15, 187 (1965). Los nuevos alcoholes fenéticos substituidos y sus ésteres que corresponden a la fórmula
20. general I son apropiados como materias activas para medicamentos utilizables oral, rectal o parentéricamente para aliviar y eliminar dolores de orígenes diferentes y para el tratamiento de enfermedades reumáticas y otras de tipo inflamatorio.

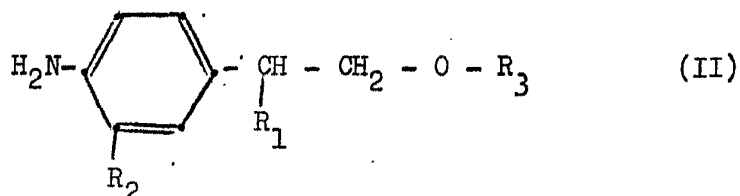
25. En los compuestos de la fórmula general I, R_2 es en calidad de átomo de halógeno, de preferencia cloro, además



fluor o bromo. Como grupo alcanilo inferior, R_3 es por ejemplo el grupo acetílico, propiónico, butírico, isobutírico, valerílico, isovalerílico o pivaloílico.

Para la preparación de los nuevos alcoholes

5. fenéticos substituidos y sus ésteres que corresponden a la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

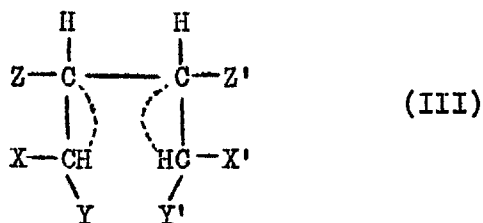


10. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con aldehído succínico monómero o polímero o un derivado funcional apto para reacción abierto o cíclico del aldehído succínico monómero. El aldehído succínico se utiliza o en la

15. forma monómera, que se libera inmediatamente antes de la reacción o a partir de un derivado funcional o se obtiene mediante destilación de formas polímeras, o en una modificación polímera [véase C. Harries, Ber. 35, 1183-1189 (1902)].

20. Como derivados funcionales del aldehído succínico monómero se utiliza en especial acetales, acilales, ésteres alfa-halogenados, éteres enólicos o ésteres enólicos abiertos o cíclicos que corresponden a la fórmula general III,



en la que

5. X y X' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas R-O- y R-CO-O-, en las que R representa un radical de hidrocarburo eventualmente substituido por halógeno, además átomos de cloro o de bromo, o X' significa junto con Y' asimismo el radical oxo = O,
10. Y e Y' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas previamente definidas R-O- o R-CO-O- o ambas juntas significan el radical epoxi-O-, o cada una junto con Z o bien Z', un enlace adicional que corresponden a las líneas de trazos, y
15. Z y Z' significan átomos de hidrógeno, a no ser que tengan la significación precitada, en presencia o ausencia de un diluyente o de un agente de condensación.
- 20.

De los compuestos de la fórmula general III, que pueden utilizarse en lugar del aldehído succínico, se oi-



- tan en calidad de ejemplos de derivados de cadena abierta del aldehído succínico monómero, sus acetales, como por ejemplo mono-dietilacetal de aldehído succínico, bis-dimetilacetal de aldehído succínico, bis-dietilacetal de aldehído succínico, los acilares, como 1,1-diacetato de aldehído succínico (4,4-diacetoxi-butiraldehído), los éteres enólicos, como 1,4-difenoxi-butadieno, los ésteres enólicos, como 1,4-diacetoxi-butadieno. Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y e Y' forman juntas el radical epoxi,
5. son derivados formales del tetrahidrofurano, que, según cada significación de X y X', reaccionan como los acetales o acilares del aldehído succínico o bien como éteres alfa-halogenados de cadena abierta. Tales compuestos son por ejemplo,
10. los 2,5-dialcoxi-tetrahidrofuranos y derivados, como 2,5-dimetoxi-, 2,5-dietoxi-, 2,5-dipropoxi-, 2,5-dibutoxi-,
15. 2,5-bisaliloxi-, 2,5-bis-(2-cloroetoxi)-, 2,5-difenoxi- y 2,5-bis-(3,4-xililoxi)-tetrahidrofurano, además 2,5-diaciloxi-tetrahidrofuranos, como 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano, así como 2,5-dihalógeno-tetrahidrofuranos, como 2,5-dicloro-tetra-
20. hidrofurano y 2,5-dibromo-tetrahidrofurano, y por último asimismo compuestos, que incluyen simultáneamente dos tipos, como 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-tetrahidrofurano y 2-aliloxi-5-cloro-tetrahidrofurano.

Como medio para la reacción de acuerdo con la inven-

25. ción es apropiado en la utilización del aldehído succínico



libre o bien liberado in situ, cualquier disolvente, en el que éste es soluble, por ejemplo metanol, dioxano conteniendo agua o ácido acético.

- Los acetales y acilales del aldehído succínico, así
5. como los derivados cíclicos del tipo del acetal se hacen reaccionar con ventaja en ácido acético como disolvente y agente de condensación, o en presencia de dosis catalíticas de un agente de condensación ácido, como ácido p-toluensulfónico, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente
 10. orgánico inerte, como por ejemplo xileno, tolueno, o-diclorobenceno o acetonitrilo. La reacción de compuestos de la fórmula general III, en la que X y/o X' son átomos de halógeno, se efectúa por ejemplo en disolventes orgánicos inertes, como cloroformo o los precitados. La temperatura reaccional
 15. se encuentra de preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente o diluyente utilizado, para lo cual puede entrar en consideración la zona más inferior en especial para los compuestos halogenados citados en último lugar.
 20. En caso de que se realice el cierre de anillo en un ácido alcánico inferior, como por ejemplo ácido acético, se obtiene como producto reaccional junto al alcohol p-(1-pirril)-fenético deseado en parte asimismo su éster de ácido alcánico inferior correspondiente, de forma que el producto reaccional
 25. debe someterse en primer lugar a una hidrólisis, por



ejemplo ebullición en una lejía alcalina alcanólica. Mediante utilización de otro medio reaccional, por ejemplo acetonitrilo con una dosis escasa de ácido p-toluensulfónico, se evita la post-operación citada.

5. De las materias de partida de la fórmula general II, el alcohol p-amino-fenetílico es conocida. Las materias de partida con un grupo alquílico inferior R_1 e hidrógeno como R_2 se obtienen por ejemplo mediante reducción de ácidos 2-(p-aminofenil)-alcánicos inferiores, como el ácido p-amino-hidra-trópico conocido y el ácido 2-(p-aminofenil)-butírico asimis-mo conocido o sus ésteres, mediante hidruro de litio y alu-minio análogamente a un procedimiento citado a continuación para la preparación del compuesto de la fórmula general I.
10. Se alcanzan materias de partida correspondientes de la fórmula general II con un átomo de halógeno R_2 por ejemplo mediante N-acetilación de los ácidos 2-(p-aminofenil)-alcánicos infe-riores precitados, halogenación, por ejemplo cloración median-te ácido clorhídrico y clorato sódico, escisión hidrolítica del grupo N-acetílico y reducción de los ácidos 2-(4-amino-3-halogenofenil)-alcánicos inferiores obtenidos, mediante hi-druro de litio y aluminio. Se obtienen compuestos de la fór-mula general II con un grupo alcanólico inferior R_3 , por ejemplo mediante hidrogenación catalítica de nitrocompuestos correspondientes, por ejemplo del éster p-nitrofenetílico del
15. ácido acético conocido.
- 20.
- 25.



Los medicamentos según la invención para las indicaciones arriba citadas contienen como materia activa por lo menos un compuesto de la fórmula general I en combinación con un vehículo inerte y eventualmente otras materias de adición.

5. Los medicamentos de acuerdo con la invención consisten de preferencia en formas unitarias de dosis, que son apropiados para la administración oral, rectal o parentérica en dosis diarias de 1-30 mg/kg, de preferencia 1-60 mg/kg de un compuesto de la fórmula general I en animales de sangre caliente.
10. Formas unitarias de dosis apropiadas para la aplicación oral o rectal, como grageas, tabletas, cápsulas o bien supositorios, contienen de preferencia 10-500 mg de un compuesto de la fórmula general I.

15. En las formas unitarias de dosis citadas la parte de materia activa asciende de preferencia de 5 % a 90%. Para la preparación de tabletas o núcleos de gragea se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, anhídrido silícico altamente disperso, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico, o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de gragea. Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden conte-
- 20.
- 25.



- ner todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para
5. determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado,
10. eventualmente en mezcla con diluentes, como almidón de maíz, con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados,
15. como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.

- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de un compuesto
20. de la fórmula general I con una masa de base para supositorios, por ejemplo triglicéridos naturales o sintéticos, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de materia activa con polietilenglicoles.

- Las ampollas para la aplicación parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia 20-200 mg de
- 25.



- un compuesto de la fórmula general I como solución o dispersión acuosa elaborada con ayuda de disolventes, intermediario de solución y/o dispersantes tolerables farmacéuticamente y usuales. La concentración de la materia activa se encuentra de preferencia entre 0,5 y 5%. En caso necesario se adiciona a las soluciones o dispersiones de las ampollas estabilizadores apropiados y/o sustancias tampón.
- 5.

- Además, pueden entrar en consideración en calidad de medicamentos analgésicos y antiflogísticos según la invención asimismo formas de aplicación no dosadas unitariamente, como ungüentos, tinturas y otras soluciones para la aplicación local o percutánea, que se elaboran con ayuda de las bases usuales para ungüentos o bien disolventes tolerables farmacéuticamente,
- 10.

- A continuación se indican algunas prescripciones para la preparación de formas de aplicación diferentes.
- 15.

- a) 500,0 gramos de materia activa, por ejemplo alcohol beta-metil-p-(1-pirril)--fenetílico, se mezclan con 550,0 gramos de lactosa y 292,0 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0, gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico y 20,0 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido
- 20.
- 25.



de materia activa cada una, que puede proveerse en caso deseado con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

5. b) A partir de 250,0 gramos de materia activa, por ejemplo alcohol 3-cloro-4-(1-pirril)-fenetílico, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10,0 gramos de ácido esteárico se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 56,60 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 165,0 gramos de talco, 20,0 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada 6,0 gramos de goma laca 10,0 gramos de goma arábica 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de ti
10. tania y se secan. Las grageas obtenidas pesan cada una 120
15. mg y contienen cada una 25 mg de materia activa.

- c) Para preparar 1000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 gramos de éster p-(1-pirril)-fenetílico del ácido propiónico con 248,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según pH.Helv.V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maiz seco y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
- 20.
- 25.

d) Se elabora una masa de supositorios a partir



de 5,0 gramos de alcohol p-(1-pirril)-fenetílico y 163,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios con 50 mg de contenido de materia activa cada uno.

5. e) 10,0 gramos de materia activa, por ejemplo alcohol p-(1-pirril)-fenetílico, se disuelven en 500 cc de 3-metoxipropanol. La solución se deslie con agua a 1000,0 cc de volumen y se llenan en forma esteril 500 ampollas de 2 cc.

10. Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

- 6,0 gramos de alcohol p-amino-fenetílico [H.M. Woodburn y C.F. Stuntz, J. Am. Chem. Soc. 72, 1361 (1950)], 5,8 gramos de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y 70 cc de ácido acético glacial se hierven a reflujo durante una hora. Tras el evaporado del disolvente en vacío de trompa de agua permanece un aceite negro. Este se destila a 160-180° de temperatura de baño de aire y bajo 0,01 Torr en el tubo de bolas. Se obtiene una mezcla de alcohol p-(1-pirril)-fenetílico y su derivado acetílico. Esta mezcla se hierve a reflujo durante 4 horas en 30 cc de lejía de sosa 2-n. El etanol se concentra bajo presión reducida, el residuo se deslie con 20 cc de agua y los cristales obtenidos se filtran por succión y se seca sobre ácido sulfúrico concentrado bajo 100 Torr. Así se obtiene el alcohol l-(1-pirril)-fenetílico de punto de fusión 98-100°. Al recrystalizar en isopropanol se eleva la temperatura de fusión a 101-102°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

- 4,1 gramos de alcohol p-amino-fenetílico y 4,0 gramos de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se calientan hasta ebullición en 70 cc de acetonitrilo. Luego se adiciona 0,30 gramos de ácido p-toluensulfónico, disuelto en unos 10 cc de acetonitrilo. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 4-5 horas. Tras el enfriado en hielo se neutraliza
- 20.



- el ácido p-toluensulfonílico con 0,5 cc de lejía de sosa 3-n y el acetonitrilo se evapora luego a presión reducida. El aceite oscuro que permanece se destila en el tubo de bolas bajo 0,01 Torr y 170-180° de temperatura de baño. Así se obtiene el alcohol p-(1-pirril)-fenetílico de punto de fusión 96-99°. Al recrystalizar en isopropanol se eleva el punto de fusión a 101-102°.
- 5.

EJEMPLO 3

- Una solución acuosa de 1,0 gramo de aldehído succínico se prepara mediante agitación (unos 20 minutos) de una emulsión de 1,88 gramos de 2,5-(diacetoxi)-tetrahydrofurano en 10 cc de ácido clorhídrico 0,1-n a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución homogénea. Esta solución de aldehído succínico se adiciona de una vez a una solución de 1,37 gramos de alcohol 4-aminofenetílico en 3 cc de agua y 14 cc de dioxano. La solución clara resultante con un pH de 3-4 se deja reposar a temperatura ambiente (1 hora) y luego se calienta durante 1 hora a reflujo hasta ebullición. La mezcla reaccional oscura, turbia, se vierte en 25 cc de agua y la mezcla se extrae tres veces con 25 cc de éter cada vez. El extracto etérico se lava dos veces con 10 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Así se obtiene el alcohol p-(1-pirril)-fenetílico de punto de fusión 98-100°. Mediante recrystalización en isopropanol
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



nol se eleva el punto de fusión a 101-102°.

EJEMPLO 4

Se prepara una solución de 1,0 gramos de aldehído succínico en 3 cc de ácido acético al sacudir una emulsión

5. de 1,88 gramos de 2,5-(diacetoxi)-tetrahidrofurano y 10 cc de ácido clorhídrico 0,1-n a temperatura ambiente hasta que se obtiene una mezcla reaccional clara (aproximadamente 20 minutos). A continuación se adiciona 4 mg de acetato potásico. Una solución de 1,37 gramos de alcohol 4-aminofen-

10. tílico en 5 cc de ácido acético glacial se adiciona a la solución anterior de aldehído succínico en ácido acético y la mezcla se calienta hasta ebullición bajo reflujo (15 minutos). La mezcla reaccional rojo oscura se adiciona a 25 cc de ácido clorhídrico 0,6-n. Se origina un precipitado negro alquitranoso. La mezcla total se extrae tres

15. veces con 50+10+10 cc de éter. El extracto etérico se extrae con 10 cc de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo semisólido se calienta a reflujo durante 15 minutos con 1,2 gramos de hidróxido sódico, 5 cc de agua y 5 cc

20. de etanol. Se adiciona 10 cc de agua y la solución se deja reposar a 5° durante la noche. Los cristales originados se filtran, se lavan con 2 cc de etanol/agua (1:3) y 9 cc de agua y se seda bajo presión reducida (50°/0,3 Torr). Tras cristalización en metanol/agua (3:1) se obtie-



ne alcohol p-(1-pirril)-fenetílico puro de punto de fusión 101-102°.

EJEMPLO 5

5. Una mezcla de 2,74 gramos de alcohol 4-aminofenetílico, 3,76 gramos de 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano y 3,5 cc de ácido acético se calienta a reflujo (30 minutos). La mezcla reaccional oscura se fija en 30 cc de ácido clorhídrico 1-n. Se origina un residuo negro, alquitranoso. Este se elabora ulteriormente como en el Ejemplo 14. El alcohol p-(1-pirril)-fenetílico originado tiene un punto de fusión de 101-102° (isopropanol).
- 10.

EJEMPLO 6

15. 0,45 gramos de alcohol 4-amino-3-cloro-beta-metil-fenetílico, 0,32 gramos de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 0,03 gramos de ácido p-toluensulfónico se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 2 en 10 cc de acetonitrilo y se obtiene el alcohol 3-cloro-4-(1-pirril)-beta-metil-fenetílico, que destila en el tubo de bolas a 120-130°/0,01 Torr; n_D^{23} 1,589.

20. El alcohol necesario como materia de partida se prepara de la forma siguiente:

a) 31,2 gramos de éster dietílico del ácido metilma-



- lónico se disuelven bajo exclusión de humedad en 100 cc de dimetilformamida. La solución se trata bajo refrigeración de hielo/agua con 8,6 gramos de dispersión de hidruro sódico (50% en aceite) en forma de porciones, de forma que la temperatura permanece por debajo de 40°. Tras finalizar la adición se calienta a 70-80° y se adiciona rápidamente en forma de gotas 28,8 gramos de 2,4-dicloronitrobenceno, disuelto en 50 cc de dimetilformamida. La mezcla reaccional se procesa y reacciona en forma ligeramente exotérmica, de forma que puede eliminarse el calentamiento preliminar. Tras finalizar la adición se agita todavía durante 16 horas a 80°, luego se enfría y la mezcla reaccional se vierte sobre 2.000 cc de agua. La emulsión se extrae tres veces con 500 cc de éter cada vez. Los extractos de éter se lavan tres veces con 200 cc de agua cada vez y una vez con 40 cc de solución de sal común, se purifica, se seca y concentra. El residuo, un aceite anaranjado, se deja reposar durante algún tiempo en un pequeño embudo de decantación, con lo cual el aceite mineral precipita encima de la dispersión de hidruro sódico y puede separarse. Mediante destilación del producto bruto en el tubo de bolas se obtiene el éster dietílico del ácido (3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-malónico como aceite amarillo claro de punto de ebullición 0,001 = 125-140°.
- b) 17,5 gramos de éster dietílico del ácido (3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-malónico, disuelto en 100 cc de diox-



- no se hidrogena bajo adición de 4 gramos de níquel Raney a presión normal y temperatura ambiente. En caso de que la hidrogenación se suspenda prematuramente, pueden adicionarse otras dosis de catalizador. Tras la hidrogenación se
5. filtra el catalizador y se lava con dióxano. Los filtrados se reúnen y se concentran en el evaporador rotativo. El residuo se fija en 100 cc de éter y se lava dos veces con 20 cc de agua y una vez con 15 cc de solución de sal común concentrada. Tras el secado y evaporado del extracto de
10. éter se obtiene un aceite verde claro. Su destilación en el tubo de bolas da el éster dietílico del ácido (3-cloro-4-amino-fenil)-metil-malónico de punto de ebullición 0,05 = 160-170°.
- c) 3,1 gramos de metal de sodio se disuelven bajo
15. exclusión de humedad en 300 cc de alcohol absoluto y a continuación se adiciona una solución de éster dietílico del ácido (4-amino-3-cloro-fenil)-metil-malónico. La mezcla se mantiene a reflujo durante 22 horas, luego se enfría y se evapora el alcohol. Se adiciona hielo y agua y la solución se regula con ácido clorhídrico 5-n a un pH de 1-2.
20. Se adiciona éter, se sacude a fondo y la capa de ácido clorhídrico se separa. Las capas de éter se extraen todavía seis veces con 100 cc de ácido clorhídrico 1-n, cada vez. Los extractos de ácido clorhídrico se reúnen, se regula a
25. un pH de 8-9 con lejía de sosa y se extrae con éter. Tras



5. el lavado, secado y evaporado del extracto de éter se obtiene el éster etílico del ácido 2-(4-amino-3-cloro-fenil)-propiónico, que se destila en el tubo de bolas a 103-110°/0,01 Torr. Su clorhidrato funde a 156-158° (en isopropanol).

10. d) 6,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(4-amino-3-cloro-fenil)-propiónico, disueltos en 50 cc de éter absoluto se adicionan a gotas a una suspensión de 1,4 gramos de hidruro de litio y aluminio en 400 cc de éter absoluto y a continuación se agita a reflujo durante 16 horas. Bajo refrigeración con hielo se descompone en forma de gotas con 5 cc de agua, se adiciona todavía 10 cc de lejía potásica concentrada y la capa de éter superior se decanta. 15. Tras el secado de la solución de éter sobre sulfato magnésico se evapora el éter. El aceite que permanece se destila en el tubo de bolas a 130-140°/0,001 Torr. Así se obtiene el alcohol 4-amino-3-cloro-beta-metil-fenetílico como aceite amarillo claro n_D^{22} 1,5727.

EJEMPLO 7

20. 4,5 gramos de éster p-aminofenetílico del ácido acético [obtenido mediante reducción catalítica del éster p-nitrofenetílico sobre níquel Raney en dioxano a presión atmosférica, punto de ebullición 130°/0,03 Torr; n_D^{22} 1,543], y 3,3 gramos de 2,5-dimetoxitetrahidrofureano se



hiervén a reflujo durante 1/2 hora en 50 cc de ácido acético glacial. Tras el evaporado del ácido acético a 10 Torr se destila el residuo al alto vacío. El éster p-(1-pirril)-fenetílico del ácido acético hierve a 145-148°/

5. 0,06 Torr y funde a 63-65°.

En forma análoga se obtiene bajo utilización de 5,6 gramos de éster p-aminofenetílico del ácido pivalínico, el éster p-(1-pirril)-fenetílico del ácido pivalínico de punto de fusión 58-61° (en etanol/agua).

10. El éster de ácido pivalínico necesario como material de partida se prepara como sigue:

6,8 gramos de alcohol p-nitro-fenetílico y 3,5 gramos de piridina se disuelven en 100 cc de cloruro metilénico y se trata en forma de gotas a 20-30° con 5,9 gramos de cloruro de ácido pivalínico. La mezcla reaccional se hierve luego a reflujo durante 3-4 horas, se lava una vez más con 20 cc de ácido clorhídrico 2-n, 10 cc de solución de bicarbonato potásico saturada y 10 cc de agua y se seca sobre sulfato magnésico. El residuo cristalino que permanece tras la evaporación se destila en el tubo de bolas a

20. 150°/0,005 Torr. El éster p-nitrofenetílico del ácido pivalínico así obtenido funde a 40-42°. Se hidrogena como en el ejemplo precedente y se obtiene el éster p-aminofenetílico del ácido pivalínico, punto de ebullición 135°/0,001



Torr en el tubo de bolas, n_D^{22} 1,516.

EJEMPLO 3

5. 4,6 gramos de alcohol p-amino-beta-metil-fenetílico se hace reaccionar análogamente al Ejemplo 2. Así se obtiene el alcohol beta-metil-p-(1-pirril)-fenetílico de punto de fusión 77-79° (en isopropanol-éter de petróleo).

Análogamente se preparan:

10. A partir de 3,4 gramos de alcohol 4-amino-3-cloro-fenetílico, 2,6 gramos de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y 0,20 gramos de ácido p-toluensulfónico en 60 cc de acetonitrilo, el alcohol 3-cloro-4-(1-pirril)-fenetílico de punto de fusión 59-61° (en isopropanol-éter de petróleo).

El alcohol 4-amino-3-cloro-fenetílico necesario como material de partida se prepara de la forma siguiente:

15. 7,5 gramos de éster etílico del ácido (4-amino-3-cloro-fenil)-acético se reducen análogamente al ejemplo 19 con 1,9 gramos de hidruro de litio y aluminio en 500 cc de éter. Se obtiene mediante destilación en el tubo de bolas a 130-140°/0,002 Torr, el alcohol 4-amino-3-cloro-fenetílico de punto de fusión 58-60°.
- 20.



EJEMPLO 9

4,8 gramos de éster p-aminofenetílico del ácido propiónico 3,3 gramos de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y 0,25 gramos de ácido p-toluensulfónico se llevan a reacción en 70 cc de acetonitrilo análogamente al ejemplo 2. Así se
5. obtiene el éster p-(1-pirril)-fenetílico del ácido propiónico, que hierve a 139-140°/0,02 Torr y funde a 46-48°.

El éster p-aminofenetílico necesario como material de partida se prepara como sigue:

6,8 gramos de alcohol p-nitrofenetílico, y 8,8 gramos de piridina se hierven a reflujo durante 4-6 horas en
10. 100 cc de benceno con 20,0 gramos de anhídrido de ácido propiónico. El disolvente y el anhídrido en exceso se destilan a 12 Torr. El residuo se disuelve en 100 cc de éter, se lava con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n y dos veces con
15. 20 cc cada vez de solución de bicarbonato potásico saturada y se seca sobre sulfato magnésico. El residuo que permanece tras evaporar el éter se destila en el tubo de bolas a 130-140°/0,005 Torr. El éster p-nitrofenetílico del ácido propiónico así obtenido (n_D^{22} 1,526) se hidrogena
20. con níquel Raney en dioxano a 1,2 atmósferas de presión de hidrógeno y 20-40°.

El éster p-aminofenetílico del ácido propiónico obte-



nido mediante evaporación de la solución hidrogenada hierve a $120^{\circ}/0,001$ Torr en el tubo de bolas, n_D^{22} 1,534.

EJEMPLO 10

Análogamente al Ejemplo 3 se prepara a partir de

5. 3,4 gramos de alcohol 4-amino-3-cloro-fenetílico (véase Ejemplo 8) y 3,8 gramos de 2,5-(diacetoxi)tetrahidrofurano en 20 cc de ácido acético glacial, el alcohol 3-cloro-4-(1-pirril)-fenetílico, punto de fusión $59-61^{\circ}$ (en isopropanol-éter de petróleo).

10. EJEMPLO 11

Análogamente al Ejemplo 5 se prepara a partir de 1,5

15. gramos de alcohol p-amino-beta-metil-fenetílico (compárese ejemplo 8) y 1,88 gramos de 2,5-(diacetoxi)-tetrahidrofurano, el alcohol beta-metil-p-(1-pirril)-fenetílico, punto de fusión $77-79^{\circ}$ (en isopropanol-éter de petróleo).

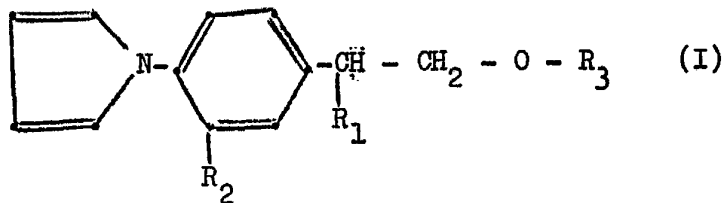


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 6378/68 del 29.4.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos alcoholes fenéticos substituidos y sus ésteres que corresponden a la fórmula general I,

10.



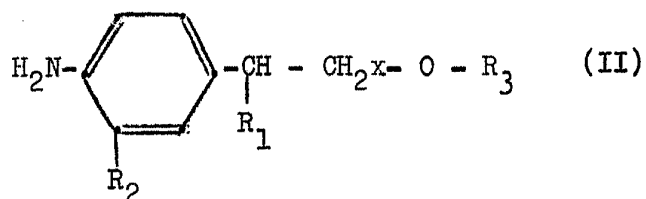
en la que

15. R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
 R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 y
 R_3 significa hidrógeno o un grupo alcancilo con 2-7 átomos de carbono,



caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

5.



en la que

10.

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I

se hace reaccionar con aldehído succínico monómero o polímero o un derivado funcional apto para reacción, abierto o cíclico, del aldehído succínico monómero.

15.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos alcoholes fenéticos substituidos y sus ésteres.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Abril de 1969

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ