

371749

P.- 42.722

E 2601/DA

371749



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>E-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>A</u>

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad / de nacionalidad Sociedad Anónima francesa

con domicilio en 32 rue Henri Renault, Courbevoie (Altos-del-Sena) Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CETONAS AROMATICAS"

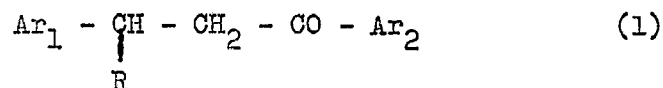
(Clase Internacional C07c)

8.9.69.



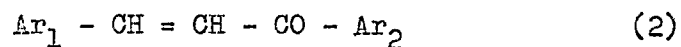
El presente invento concierne a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de cetonas aromáticas.

5 Los nuevos derivados responden a la fórmula general:



10 en la cual: Ar_1 y Ar_2 representan un núcleo fenilo eventualmente sustituido por un grupo alcoxi; y R representa: una cadena alifática saturada que contiene de 4 a 8 átomos de carbono; o una cadena alifática insaturada que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; o una cadena aminoalcoholo en la cual el término alcoholo comprende de 2 a 4
15 átomos de carbono y en la cual el átomo de nitrógeno pertenece a una amina alifática, o a una amina heterocíclica.

El procedimiento de preparación de los nuevos derivados de cetonas aromáticas consiste en reducir y en
20 alcoholar una cetona aromática de fórmula:



25 en la cual Ar_1 y Ar_2 tienen los mismos significados que en la fórmula (1), tratándola sucesivamente con un metal alcalino (sodio o potasio) en amoníaco líquido, y después con un halogenuro de fórmula:



30 en la cual X es un halógeno, teniendo R el mismo significado que en la fórmula (1).

8.9.69.

12 SEP



Las preparaciones siguientes están dadas a título de ejemplos no limitativos para ilustrar el invento.

Ejemplo 1

5 Difenil-1,3-dimetilaminoetil-3-propanona-1 (compuesto número 1).



Se disuelven 0,2 átomos-gramo de potasio en 250 ml de amoníaco líquido y se deja en contacto durante 5 minutos. Se añaden 0,1 moles de difenil-1,3-propen-2-ona-1 en aproximadamente 10 minutos, al estado anhidro o en solución en éter y se mantiene en contacto durante 20 minutos. Se añaden finalmente, en aproximadamente 20 minutos, 0,25 moles de cloruro de dimetilaminoetilo y se deja en contacto durante 3 horas. Se hidroliza con cloruro de amonio y, después de evaporar el amoníaco y añadir agua, se extrae con éter. Después de concentrar la fase etérea, se aísla la difenil-1,3-dimetilaminoetil-3-propanona-1 que es purificada por destilación bajo presión reducida. Rendimiento: 45%; punto de ebullición: 163-165°C / 0,2 mm de Hg; punto de fusión: 52°C.

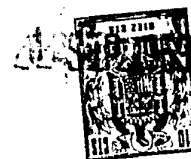
Los compuestos especificados en la tabla siguiente han sido preparados según el modo de trabajo antes expuesto.

371749

8.9.69.

8.9.69.

Compuesto Nº	Ar ₁ = Ar ₂	R	Rendimien to	Punto de ebulli ción en °C/mm de Hg	Punto de fusión
2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	57 %	195-7/0,2	
3	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 	47 %	205-8/0,2	54º C
4	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 	51 %	210-1/0,2	66º C



371749



Ejemplo 2

Difenil-1,3-alil-3-propanona-1 (compuesto nº 5).

Se disuelven 0,2 átomos-gramo de sodio en 250 ml de amoníaco líquido y se deja en contacto durante 5 minutos. Se añaden 0,1 moles de difenil-1,3-propen-2-ona-1 en aproximadamente 10 minutos, al estado seco o en solución en éter, y se mantiene en contacto durante 20 minutos, enfriando al mismo tiempo el medio a -60°C . Finalmente, se añaden, en aproximadamente 20 minutos, 0,12 moles de cloruro de alilo y se deja en contacto durante 3 horas. Se hidroliza con cloruro de amonio, y después de evaporar el amoníaco y de añadir agua, se extrae con éter. Después de concentrar la fase etérea, se aísla la difenil-1,3-alil-3-propanona-1, que es purificada por destilación bajo presión reducida. Rendimiento: 55%. Punto de ebullición: $135-138^{\circ}\text{C}/0,2$ mm de Hg.

Ejemplo 3

Difenil-1,3-isopentil-3-propanona-1 (Compuesto nº 6)

Se disuelven 0,2 átomos-gramo de potasio en 250 ml de amoníaco líquido y se deja en contacto durante 5 minutos. Se añaden 0,1 moles de difenil-1,3-propen-2-ona-1 en aproximadamente 10 minutos, al estado seco o en solución en éter, y se mantiene en contacto durante 20 minutos. Se añaden finalmente, en 20 minutos aproximadamente, 0,12 moles de cloruro de isopentilo y se deja en contacto durante 3 horas. Se hidroliza con cloruro de amonio y después de evaporar el amoníaco y de añadir agua, se extrae con éter. Después de concentrar la fase etérea, se aísla la difenil-1,3-isopentil-3-propanona-1, que es purificada por destilación bajo presión reducida. Rendimiento:

8.9.69.



65%; punto de ebullición: 148°C/0,2 mm de Hg.

5 La difenil-1,3-(hexin-5'-il-1')-3-propanona-1 (compuesto nº 7), es preparada según el mismo modo de trabajo a partir de la difenil-1,3-propen-2-ona-1 y del cloruro de hexin-5-ilo. Rendimiento: 28%. Punto de ebullición: 170-172°C / 0,2 mm de Hg. Punto de fusión: 84°C.

Ejemplo 4

Fenil-3-parametoxifenil-1-dietilaminoetil-3-propanona-1.

(Compuesto número 8).

10 Se disuelven 0,4 átomos-gramo de potasio en 250 ml de amoníaco líquido y se deja en contacto durante 5 minutos. Se añaden 0,1 moles de fenil-3-para-metoxifenil-1-propen-2-ona-1 en aproximadamente 10 minutos, al estado seco o en solución en éter, y se mantiene en contacto durante 20 minutos. Se añaden finalmente, en aproximadamente 20 minutos, 0,12 moles de cloruro de dietilaminoe-
15 tilo y se deja en contacto durante 3 horas. Se hidroliza con cloruro de amonio y, después de evaporar el amoníaco y de añadir agua, se extrae con éter. Después de concen-
20 trar la fase etérea, se aísla la fenil-3-para-metoxi-fenil-1-dietilaminoetil-3-propanona-1, que es purificada por destilación bajo presión reducida. Rendimiento: 76%. Punto de ebullición: 194-197°C/0,1 mm de Hg.

25 La fenil-3-para-metoxifenil-1-piperidinoetil-3-propanona-1 (compuesto número 9) es preparada según el mismo modo de trabajo a partir de la fenil-3-para-metoxifenil-1-propen-2-ona-1 y del cloruro de piperidinoetilo. Rendimiento: 74%. Punto de ebullición: 215-218°C/0,1 mm Hg.

8.9.69.

371749



Ejemplo 5

Bis-(para-metoxifenil)-1,3-dietilaminoetil-3-propanona-2

(Compuesto número 10).

5 Se disuelven 0,6 átomos-gramo de potasio en
250 ml de amoníaco líquido y se deja en contacto durante
5 minutos. Se añaden 0,1 moles de bis-(para-metoxifenil)
-1,3-propen-3-ona-1 en aproximadamente 10 minutos, al es-
tado seco o en solución en éter y se mantiene en contacto
10 durante 20 minutos. Se añaden finalmente, en aproxima-
damente 20 minutos, 0,12 moles de cloruro de dietilaminoeti-
lo y se deja en contacto durante 3 horas. Se hidroliza
con cloruro de amonio y, después de evaporar el amoníaco
y de añadir agua, se extrae con éter. Después de concen-
trar la fase etérea, se aísla la bis-(para-metoxifenil)-
15 1,3-dietilaminoetil-3-propanona-2, que es purificada bajo
presión reducida. Rendimiento: 48%. Punto de eb. 215-218°C
/0,1 mm de Hg.

20 La bis-(para-metoxifenil)-1,3-piperidinoetil-
3-propanona-2 (compuesto número 11), es preparada según
el mismo modo de trabajo a partir de la bis-(para-metoxi-
fenil)-1,3-propen-2-ona-1 y del cloruro de piperidinoeti-
lo. Rendimiento: 42%. Punto de ebullición: 238-240°C/0,1
mm de Hg.

25 Los derivados de fórmula (1) poseen una acti-
vidad anticolinérgica central y periférica, así como una
acción hipotensora.

1º Acción anticolinérgica central y periféri-
ca. Los derivados de fórmula (1) ejercen:

30 a) un antagonismo con relación a los efectos
centrales y periféricos de la reserpina, en particular de

8.9.69.

371749



5 la ptosis palpebral provocada por inyección intravenosa de una dosis de 2 mg/kg de reserpina al ratón y las úlceras gástricas que se producen después de administración intraperitoneal de reserpina en la dosis de 5 mg/kg en la rata.

Así es como la difenil-1,3-morfolinoetil-3-propanona-1 ejerce por vía oral sobre la ptosis reserpínicca un antagonismo de 40% con 50 mg/kg y sobre las úlceras gástricas con reserpina una protección de 25% con 25 mg/kg y de 33% con 50 mg/kg.

b) una acción espasmolítica que se ejerce a la vez con relación a las contracciones del duodeno aislado de rata, provocadas por la acetilcolina (expresadas con relación a la atropina) y con relación a las contracciones provocadas por el cloruro de bario sobre este mismo órgano (expresadas con relación a la paverina).

Los resultados obtenidos con algunos compuestos de fórmula (I) figuran en la tabla I siguiente:

TABLA I

Compuesto No	Acción espasmolítica	
	Con relación a la acetilcolina	Con relación al cloruro de bario
1	1/150 la de atropina	4 veces la de papaverina
2	1/250 la de atropina	4 veces la de papaverina
3	1/150 la de atropina	3 veces la de papaverina
4	1/400 la de atropina	4 veces la de papaverina
8	1/100 la de atropina	4 veces la de papaverina
10	1/200 la de atropina	4 veces la de papaverina

8.9.69.

371749



29. Acción hipotensora. Después de administrar intravenosamente compuestos de fórmula (1) a la rata anestesiada, se observa una hipotensión duradera cuyas características en cuanto a tiempo e importancia son función de la dosis administrada.

Así es como la fenil-3-metoxifenil-1-dietilaminoetil-3-propanona-1 ejerce los efectos siguientes:

Con 0,5 mg/kg, se observa una disminución de tensión que llega a 26% en su máximo, con nueva elevación al cabo de 20 minutos.

Con 1 mg/kg, se observa una disminución de tensión que llega a 48% en su máximo, con nueva elevación después de 40 minutos.

Tal como se desprende de los resultados precedentemente expresados y de la tabla II siguiente, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para permitir su utilización en terapéutica.

TABLA II

Compuesto N ^o	Toxicidad aguda
	DL ₅₀ aproximada en el ratón - vía peroral.
1	120 mg/kg
2	160 mg/kg
3	130 mg/kg
4	560 mg/kg
8	210 mg/kg
10	150 mg/kg

30
8.9.69.



Los compuestos de la fórmula (I) son indicados para el tratamiento de los estados depresivos, de la enfermedad de Parkinson, de las úlceras gastroduodenales, de los espasmos viscerales y vasculares y de los estados hipertensivos.

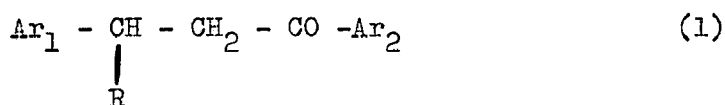
Serán administrados bajo forma de comprimidos, cápsulas de gelatina o cápsulas que contienen 5 a 100 mg de principio activo y de ampollas inyectables que contienen 0,25 a 50 mg de principio activo,

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Francia, el 15 de Octubre de 1.968, bajo el número PV 169.894 y 31 de Diciembre de 1.968, número Pv 182.816, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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:

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de cetonas aromáticas de fórmula

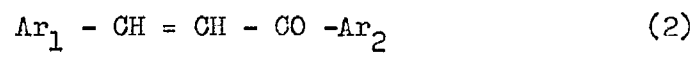


en la cual Ar_1 y Ar_2 representan un núcleo fenilo eventual

8.9.69.



mente sustituido por un grupo alcoxi; y R representa una cadena alifática saturada que contiene de 4 a 8 átomos de carbono; o una cadena alifática insaturada que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; o una cadena aminoalcohilo en la cual el término alcohilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono y en la cual el átomo de nitrógeno pertenece a una amina alifática o a una amina heterocíclica; que consiste en reducir y en alcoholizar una cetona aromática de fórmula



en la cual Ar_1 y Ar_2 tienen los mismos significados que en la fórmula (1), tratándola sucesivamente con un metal alcalino (sodio o potasio) en amoníaco líquido, y después con un halogenuro de fórmula:



en la cual X es un halógeno, teniendo R los mismos significados que en la fórmula (1).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar en calidad de cetona aromática de fórmula (2), una cetona en la cual al menos uno de los radicales Ar_1 y Ar_2 es un grupo para-metoxifenilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, que consiste en utilizar como halogenuro de fórmula (3), un halogenuro en el cual el radical R es un radical isopentilo.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, que consiste en utilizar como halogenuro de fórmula

8.9.69.



la (3), un halogenuro en el cual el radical R es un radical alilo o hexinilo.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, que consiste en utilizar como halogenuro de fórmula (3), un halogenuro en el cual el radical R es una cadena dimetilaminoetilo o dietilaminoetilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, que consiste en utilizar como halogenuro de fórmula (3), un halogenuro en el cual el radical R es una cadena piperidinoetilo o morfolinoetilo.

7.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de cetonas aromáticas.

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

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

22 SEP 1969

Madrid,

P. A.

Alberto de Alarcón
Ministerio de Poder
Alarcón

371749

G.D.S.
8.9.69.