

378915

P.- 44.492

Dr. Stm/EL
(0166 PE)
A 5860/69

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE C.07 A.61
SUBCLASE D K

Memoria descriptiva

378915



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de Deutsche Gold-Und Silber-Scheideanstalt
Vormals Roessler

entidad / ~~XXXXXXXXXXXX~~ alemana

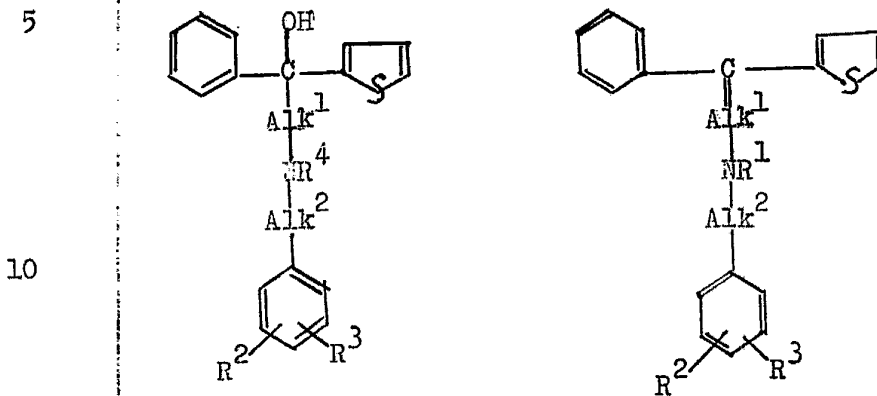
con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana

por: "Procedimiento para la preparación de beta-tienilderi-
vados básicos"
(Clase Internacional C07d)

14.4.70

POOR
QUALITY

En las memorias de patente austriacas 235.832 y 240.850 se describen compuestos con las siguientes fórmulas generales, así como procedimientos para su preparación:



En estas fórmulas, Alk^1 es un grupo alcohileno saturado, recto o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono, formando al menos 2 átomos de carbono la cadena entre el grupo -C-OH y el grupo >NR^4 . Alk^2 es un grupo alcohileno inferior saturado, recto o ramificado, con al menos 2 átomos de carbono, en calidad de cadena entre el grupo >NR^4 y el radical fenilo. R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi. R^4 o R^1 son hidrógeno o un grupo alcohilo inferior.

15

20

Estos compuestos tienen propiedades estimuladoras del sistema central y dilatadoras de la coronaria.

25

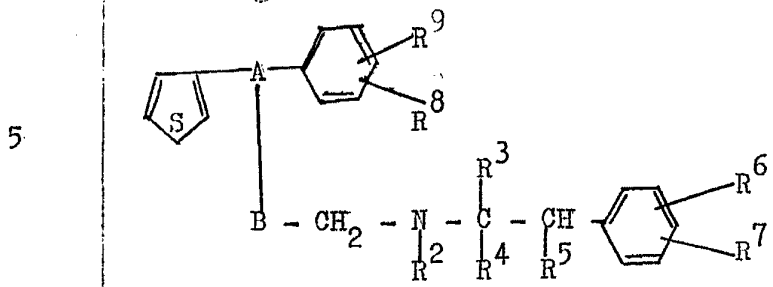
Se ha encontrado ahora que compuestos que poseen una estructura similar a la ya indicada, pero en los que el radical tienilo está unido a través de la posición 3, también son farmacológicamente activos y elevan especialmente la circulación sanguínea periférica y cerebral.

30

378915



El invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general



10 en que el radical tienilo puede estar sustituido una o varias veces por radicales alcohilo de bajo peso molecular, el miembro de puente $>A - B -$ posee la estructura $>C(OH)-C(R^1)H$ o la estructura $>C=C(R^1)$, y R^1, R^2, R^3, R^4 significan hidrógeno o grupos alcohilo inferior, R^5 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo, los radicales R^6 y R^7 , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcohilo de bajo peso molecular, grupos halógenoalcohilo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular, y los radicales R^8 y R^9 , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alcohilo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular; sus formas ópticamente activas o diastereoisómeras y sus sales.

20 En el caso de los grupos alcohilo, halógenoalcohilo y alcoxi se trata de los que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de los grupos halógenoalcohilo es el grupo trifluorometilo.

25 Ejemplos particulares de los compuestos según el invento con la fórmula arriba definida son:

30 $\overline{1}$ -tienil-(3)-1-para-isopropilfenil-1-hidroxi-propil-(3)- $\overline{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina;

- 5 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-para-isopropilfenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-meta-metoxifenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- 5 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-meta-metoxifenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-meta-para-dimetilfenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- 10 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-meta, para-dimetilfenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-2-metil-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- 15 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-2-metil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -metilamina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -metilamina;
- 20 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -para-cloro-fenil-2-metil-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -para-clorofenil-2-metil-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-ter-butil-fenil-2-hidroxi-etil)-amina;
- 25 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-ter-butil-fenil-2-hidroxi-etil)-amina;
- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-fluorofenil-2-hidroxi-etil)-amina;
- 30 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-fluorofenil-2-hidroxi-etil)-amina;

378915



$\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-clorofenil-2-hidroxi-etil)-amina;

$\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ -2-para-clorofenil-2-hidroxi-etil)-amina;

5 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ -(2)-meta-trifluorometilfenil-2-hidroxi-etil)-amina;

$\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ -(2)-meta-trifluorometil-fenil-2-hidroxi-etil)-amina;

10 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{2}$ -(2,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-etil)-amina;

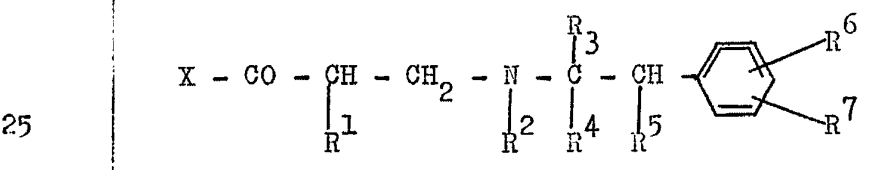
$\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{2}$ -(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-etil)-amina;

$\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-metoxi-fenil-2-hidroxi-etil)-amina;

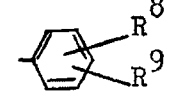
15 $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ -(2-para-hidroxifenil-2-hidroxi-etil)-metilamina;

$\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -para-hidroxi-fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina.

20 La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede tener lugar, por ejemplo, haciendo reaccionar de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula general



en que X significa el radical tienilo-(3) o el grupo



30 bien sea con un compuesto tienil-metálico, (cuando X es un

378915



radical fenilo), bien sea con un compuesto fenil-metálico (cuando X es un radical tienilo), y/o se transforman compuestos de la fórmula general I, en que $\text{>A - B - es >C(OH) - CH(R}^1\text{)}$, según métodos conocidos, con agentes separadores de agua, en los correspondientes compuestos insaturados ($\text{>A - B - = >C = C(R}^1\text{) -}$), y eventualmente se transforman los compuestos básicos obtenidos, según métodos conocidos, en las sales.

El procedimiento de la reacción de una cetona de la fórmula general II con un compuesto órgano-metálico, preferiblemente un compuesto de tienil-litio o de tienil-Grignard, o un compuesto de fenil-litio o de fenil-Grignard, se lleva a cabo convenientemente en un margen de temperaturas entre -40°C y $+100^{\circ}\text{C}$. En calidad de disolventes son apropiados, por ejemplo, éteres dialcohólicos, tetrahidrofurano, hidrocarburos, benceno, etc.

Para la reacción propiamente dicha es necesario solo 1 mol de compuesto órgano-metálico, pero un exceso apropiado es necesario siempre que el compuesto II empleado contenga átomos de hidrógeno activos (grupos amino, hidroxilo, sales). Se aconseja, no obstante, de modo enteramente general, utilizar en muchos casos un exceso de compuesto órgano-metálico, dado que con ello se logran mejores rendimientos.

La separación de agua desde compuestos en los cuales $\text{A - B - es C(OH) - CH(R}^1\text{)}$, se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en un margen de temperaturas de 20 a 150°C . Preferiblemente, se utilizan disolventes tales como, por ejemplo, ácido acético glacial, benceno, dioxano, etc.

14.4.70

378915



5 En calidad de agentes separadores de agua se consideran, por ejemplo: ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico o ácidos halohídricos; ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido fórmico; cloruro de zinc; cloruro de estaño; trifluoruro de boro; hidrógeno-sulfato de potasio; cloruro de aluminio; pentóxido de fósforo; óxido de aluminio; cloruros de ácido; fósforo rojo + yodo en presencia de agua.

10 En la separación de agua, los grupos alcoxi presentes pueden ser desdoblados eventualmente para formar grupos hidroxilo. En particular, esto depende del agente separador de agua, así como de las restantes condiciones de esta reacción de deshidratación.

15 Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricos y que en general resultan en forma de racematos, pueden ser desdoblados de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante un ácido ópticamente activo, en los isómeros ópticamente activos.

20 Sin embargo, también es posible emplear de antemano sustancias de partida ópticamente activas o también diastereoisómeras, obteniéndose entonces como producto final una forma ópticamente activa pura o una configuración diastereoisómera correspondiente.

25 La transformación en las sales tiene lugar de acuerdo con métodos conocidos; en calidad de aniones para las sales se consideran los radicales ácido conocidos para ello y utilizables terapéuticamente.

30 Los compuestos de acuerdo con el invento son farmacológicamente activos y aumentan, sobre todo, la circulación sanguínea periférica y cerebral. Por lo tanto,

378915



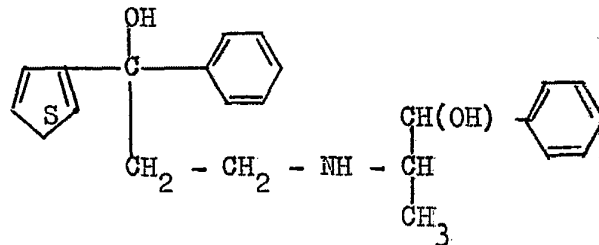
son apropiados para aumentar la circulación sanguínea en el cerebro y en los músculos.

Los compuestos son apropiados por lo tanto para la producción de composiciones y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contienen, en calidad de sustancia activa, uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento, eventualmente en mezcla con otras sustancias farmacológicamente activas. La preparación de los medicamentos puede tener lugar utilizando los excipientes y aditivos farmacéuticos conocidos y usuales. Los medicamentos pueden ser administrados enteramente, parenteralmente, oralmente, perlingualmente o en forma de aerosoles.

La dosis para los hombres se encuentra, en general, entre 1 y 100 mg de sustancia activa, una o varias veces por día.

La administración puede tener lugar en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, líquidos o aerosoles. En calidad de líquidos, se consideran, por ejemplo; : soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables.

Ejemplo 1. 1- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3)- $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina.



378915



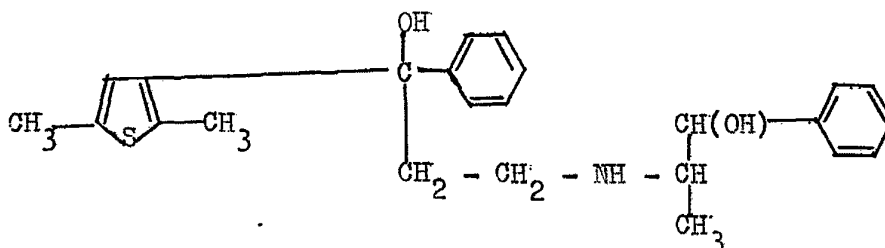
A partir de 12,1 g (0,5 moles) de virutas de magnesio y 78,5 g (0,5 moles) de bromobenceno se prepara, en 150 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard. A esta solución se añade una suspensión de 32,5 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-beta- $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- $\sqrt{7}$ -propiotienona-(3) en 200 ml de benceno absoluto, y se mantiene en ebullición durante 2 horas. Después, se mezcla con una solución de 25 mg de cloruro de amonio en 250 ml de amoníaco al 10%, se separa la fase orgánica, se seca con carbonato de potasio y se separa por destilación el disolvente. La base remanente es disuelta en 200 ml de éter y es neutralizada con HCl isopropanólico al 10%, precipitando la sal de HCl, que es recristalizada en agua. Rendimiento: 17 g. P. de f. 214-215°C.

El clorhidrato de 1-beta-/1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- $\sqrt{7}$ -propiotienona-(3) es preparado del siguiente modo:

31,5 g (0,25 moles) de 3-acetiltiofeno, 7,5 g de paraformal-dehido y 47 g (0,25 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas en 100 ml de isopropanol, añadiéndose después de 1 hora 3,8 g más de paraformaldehido. La sal de HCl precipita al enfriar, y es recristalizada en etanol. Rendimiento: 52 g. P. de f.: 195-196°C.

Ejemplo 2. 1- {1- $\sqrt{2}$,5-dimetil-tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3)} - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina.

378915



10 A partir de 12,1 g (0,5 moles) de virutas de magnesio y 78,5 g (0,5 moles) de bromobenceno se prepara, en 150 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard, que es hecho reaccionar, con 35,4 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-beta- $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino $\sqrt{7}$ -2,5-dimetil-propiotienona-(3) en 200 ml de benceno absoluto, y es tratado como en el ejemplo 1. La sal de HCl es recristalizada en etanol al 20% y a continuación en metiletilcetona. Rendimiento 12 g ; p. de f. 192-193°C.

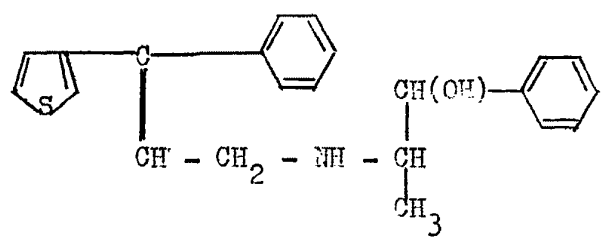
15 El clorhidrato de 1-beta- $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino $\sqrt{7}$ -2,5-dimetil-propiotienona-(3) es preparado del siguiente modo:

20 115,5 g (0,75 moles) de 3-acetil-2,5-dimetiltiofeno, 22,5 g de paraformaldehido y 140,7 g (0,75 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas en 500 ml de isopropanol, añadiéndose después de 1 hora 11,3 g más de paraformaldehido.

25 La sal de HCl precipita al enfriar, y es recristalizada en etanol. Rendimiento: 161 g. P. de f. 207-208°C.

Ejemplo 3.- 1- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3) $\sqrt{7}$ - $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\sqrt{7}$ -amina.

378915



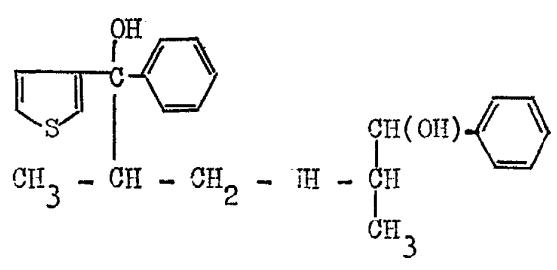
5

En una suspensión de 16 g (0,04 moles) de clorhidrato de 1- α -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3)- β -1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina en 150 ml de ácido acético glacial se introduce HCl gaseoso, pasando primero a solución la sustancia de partida, y precipitando la sal de HCl del producto de reacción después de aproximadamente 20 minutos. La sal de HCl es recristalizada en etanol al 20%. Rendimiento: 10 g. P. de F. 228-230°C.

10

Ejemplo 4: 1- α -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-2-metil-propil-(3)- β -1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina

15



20

A partir de 12,1 g (0,5 moles) de magnesio y 78,5 g (0,5 moles) de bromobenceno se prepara, en 150 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard, que es hecho reaccionar y tratado como en el Ejemplo 1, con 33,9 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-alfa-metil-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- β -propiotienona-(3) (p. de f. 188-190°C; preparado por reacción de 3-propioniltiofeno con paraformaldehido y clorhidrato de 1-norefedrina en isopropanol a la temperatura de ebullición). La base so-

25

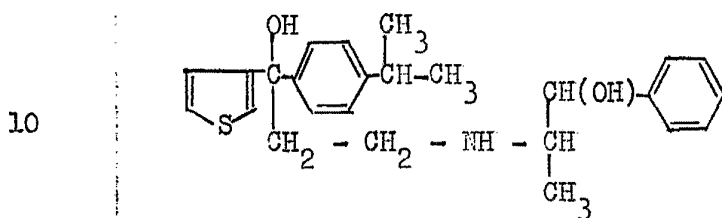
30

378915



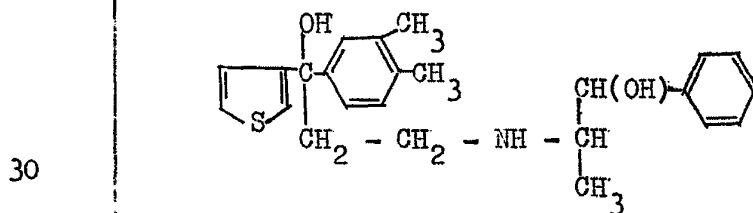
lidifica al tratar con éter (p. de f. 62-68°C). Es disuelta en 100 ml de acetona y es neutralizada con HCl isopropanólico (7 N). La sal de HCl es recristalizada en acetona. P. de f. 184-185°C. Rendimiento: 8 g.

5 Ejemplo 5: 1- $\overline{1}$ -tienil-(3)-1-para-isopropilfenil-1-hidroxi-propil-(3)- $\overline{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina



15 A partir de 12,1 g (0,5 moles) de magnesio y 99,5 g (0,5 moles) de 4-bromo-cumeno se prepara, en 150 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard, y se hace reaccionar y se trata como en el Ejemplo 1 con 32,5 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-beta- $\overline{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- $\overline{7}$ -propiotienona-(3) (p. de f. 195-196°C; preparado por reacción de 3-acetiltiofeno con paraformaldehido y clorhidrato de 1-norefedrina en isopropanol a la temperatura de ebullición), en 200 ml de benceno absoluto, La sal de HCl es recristalizada en isopropanol. P. de f. 220-221°C. Rendimiento: 10 g.

25 Ejemplo 6: 1- $\overline{1}$ -tienil-(3)-1-meta,para-dimetilfenil-1-hidroxi-propil-(3)- $\overline{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina.



378915

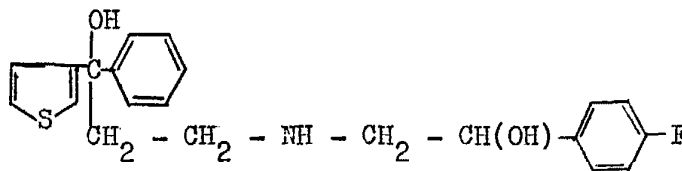
22 AB



A partir de 12,1 g (0,5 moles) de magnesio y 92,5 g (0,5 moles) de 4-bromo-orto-xileno se prepara, en 150 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard, y se hace reaccionar y se trata análogamente al Ejemplo 1 con

5 32,5 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-beta- $\overline{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino $\overline{7}$ -propiotienona-(3), en 200 ml de benceno absoluto. La sal de HCl es recristalizada en agua. P. de f.: 185-188°C. Rendimiento: 9 g.

10 Ejemplo 7: d,l- $\overline{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\overline{7}$ - $\overline{2}$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil $\overline{7}$ -amina

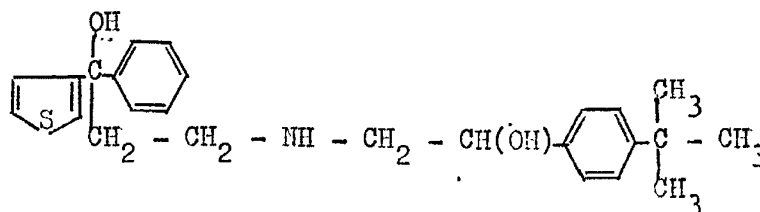


15 A partir de 9,8 g (0,4 moles) de magnesio y 62,8 g (0,4 moles) de bromobenceno, se prepara, en 120 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard y se hace reaccionar y se trata como en el Ejemplo 1 con 29,3 g (0,1 moles) de d,l-beta- $\overline{2}$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil-amino $\overline{7}$ -propiotienona-(3) (p. de f. 152°C; preparado por reacción de clorhidrato de beta-dimetilamino-propiotienona-(3) con 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etilamina en etanol/agua a la temperatura ambiente) en 100 ml de benceno. La sal de HCl es recristalizada en isopropanol. P. de f: 180°C. Rendimiento 8 g.

20

25

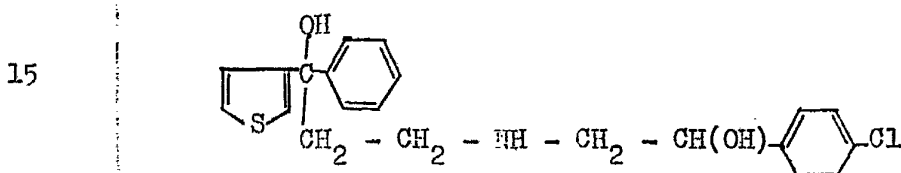
Ejemplo 8: d,l- $\overline{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3) $\overline{7}$ - $\overline{2}$ -(4-ter-butil-fenil)-2-hidroxi-etil $\overline{7}$ -amina.



378915

A partir de 9,8 g (0,4 moles) de magnesio y 62,8 g (0,4 moles) de bromobenceno se prepara, en 120 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard, y se hace reaccionar y se trata como en el Ejemplo 1 con 26,5 g (0,08 moles) de d,l-beta- $\sqrt{2}$ -(4-ter-butil-fenil)-2-hidroxi-etil-amino- $\sqrt{7}$ -propiotienona-(3) (p. de f. 133°C; preparado por reacción de clorhidrato de beta-dimetilamino-propiotienona con 2-(4-ter-butil-fenil)-2-hidroxi-etilamina en etanol/agua a la temperatura ambiente) en 180 ml de benceno absoluto. La sal de HCl es recristalizada en isopropanol/éter. P. de f. 163°C. Rendimiento: 3 g.

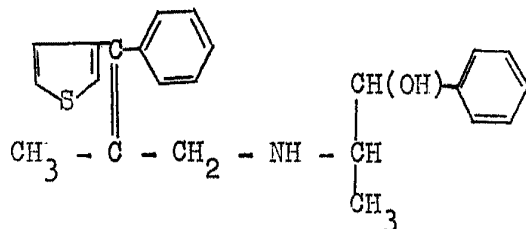
Ejemplo 9: d,l- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-propil-(3)- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil- $\sqrt{7}$ -amina



A partir de 7,3 g (0,3 moles) de magnesio y 47,1 g (0,3 moles) de bromobenceno se prepara, en 100 ml de éter absoluto, el compuesto de Grignard, y se hace reaccionar y se trata como en el Ejemplo 1 con 20,8 g (0,06 moles) de clorhidrato de d,l-beta- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino- $\sqrt{7}$ -propiotienona-(3) (p. de f. 160°C; preparado por reacción de clorhidrato de beta-dimetilamino-propiotienona-(3) y de 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etilamina en etanol/agua a la temperatura ambiente) en 150 ml de benceno absoluto. La sal de HCl es recristalizada en isopropanol/éter. P. de f. 196°C. Rendimiento 4 g.

Ejemplo 10. 1- $\sqrt{1}$ -tienil-(3)-1-fenil-2-metil-propén-(1)-il-(3)- $\sqrt{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2)- $\sqrt{7}$ -amina.

378915

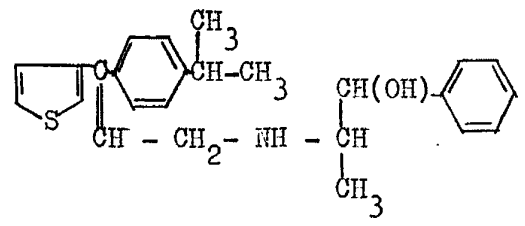


5

4,1 g (0,01 moles) de clorhidrato de 1- $\overline{1}$ -
 tienil-(3)-1-fenil-1-hidroxi-2-metil-propil-(3) $\overline{7}$ - $\overline{1}$ -
 fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\overline{7}$ -amina son suspendidos en 30
 ml de ácido acético glacial y son tratados con HCl gaseo-
 10 so hasta disolución total. El disolvente es separado por
 destilación, el residuo es alcalinizado con amoníaco y
 la base es disuelta en éter. Por neutralización de la
 solución etérea con HCl isopropanólico se prepara la sal
 de HCl, que es recristalizada en isopropanol. P. de f.
 15 215-216°C. Rendimiento: 3 g.

Ejemplo 11. 1- $\overline{1}$ -tienil-(3)-1-(4-isopropilfenil)-
 propén-(1)-il-(3) $\overline{7}$ - $\overline{1}$ -fenil-1-hidroxi-propil-(2) $\overline{7}$ -amina.

20



4,4 g (0,01 moles) de clorhidrato de 1- $\overline{1}$ -tienil-
 25 (3)-1-para-isopropilfenil-(1-hidroxi-propil-(3) $\overline{7}$ - $\overline{1}$ -fenil-
 1-hidroxi-propil-(2) $\overline{7}$ -amina son suspendidos en 30 ml de
 ácido acético glacial y se introduce HCl gaséoso durante
 30 minutos. El disolvente es separado por destilación y
 el residuo es tratado con amoníaco. La base es disuelta
 30 en éter y es transformada con HCl isopropanólico en la

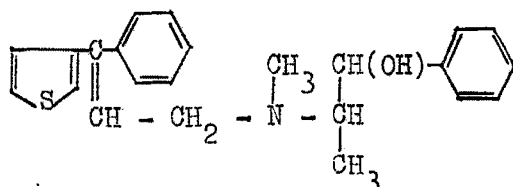
378915



sal de HCl, que es recristalizada en etanol. P. de f. 236-237°C. Rendimiento: 2 g.

Ejemplo 12. 1- β -tienil-(3)-1-fenil-propén-(1)-il-(3)- β -1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-metilamina.

5.



10

15

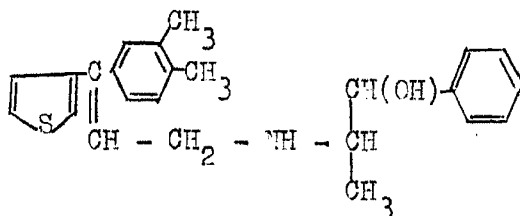
20

25

A partir de 7,2 g (0,3 moles) de magnesio y 47,2 g (0,3 moles) de bromobenceno se prepara en 100 ml de éter absoluto el compuesto de Grignard. A esta solución se añade una suspensión de 17 g (0,05 moles) de clorhidrato de 1-beta-1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-metilamino-propiotienona-(3) (p. de f. 145°C; preparado por reacción de 3-acetil-tiofeno con paraformaldehído y clorhidrato de 1-efedrina en isopropanol a la temperatura ambiente) en 100 ml de benceno absoluto y se mantiene en ebullición durante 3 horas. Después, se mezcla con una solución de 25 g de cloruro de amonio en 250 ml de agua helada, se separa la fase orgánica, se seca con carbonato de potasio y se separa por destilación el disolvente. La base remanente es disuelta en éter, es transformada con HCl isopropanólico en la sal de HCl, que es recristalizada en etanol. P. de f. 202-203°C. Rendimiento: 6 g

Ejemplo 13. 1- β -tienil-(3)-1-fenil-1-(3,4-dimetilfenil)-propén-(1)-il-(3)- β -1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amina.

378915



5

21,6 g (0,05 moles) de clorhidrato de 1- \bar{I} -
tienil-(3)-1-meta, para-dimetilfenil-1-hidroxi-propil-
(3) \bar{I} - \bar{I} -fenil-1-hidroxi-propil-(2) \bar{I} -amina son suspendidos
en 100 ml de ácido acético glacial y son tratados con HCl
10 gaseoso hasta disolución total. El disolvente es separado
por destilación, el residuo es tratado con amoníaco y la
base es disuelta en éter. Es transformada con HCl iso-
propanólico en la sal de HCl y es recristalizada en etanol
al 50%. P. de f. 215-217°C. Rendimiento: 7 g. (El clorhidra-
15 to de beta-dimetilamino-propiotienona utilizado en los
Ejemplos 8 y 9 se obtiene a partir de 3-acetil-tiofeno,
paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina de modo
análogo al compuesto de partida del Ejemplo 1.

Esta solicitud que corresponde a la presentada
20 en Austria el 19 de Junio de 1.969, Nº A 5860/69, se
acoge a los beneficios del artº 51 del vigente estatuto
sobre Propiedad Industrial.

14.4.70

17 -

378915

REIVINDICACIONES

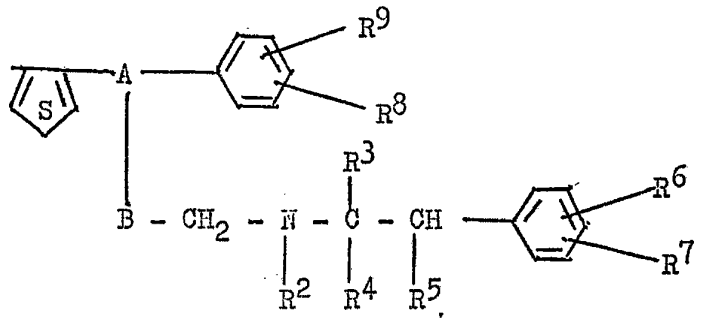
5

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:

10

1.- Procedimiento para la preparación de betatienilderivados de la fórmula general

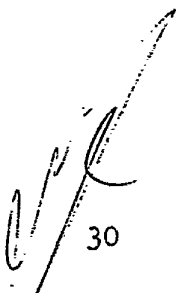
15



20

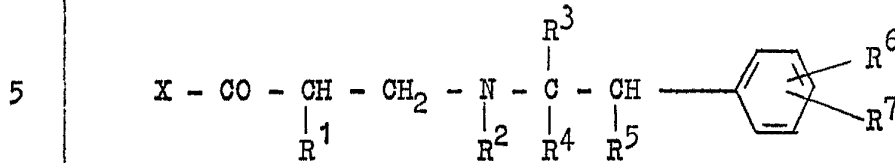
en que el radical tienilo puede estar sustituido una o varias veces por radicales alcohilo de bajo peso molecular, el miembro de puente > A - B posee la estructura > C(OH) - C(R¹)H o la estructura > C = C(R¹) y R¹, R², R³ y R⁴ significan hidrógeno o grupos alcohilo de bajo peso molecular, R⁵ significa hidrógeno o un grupo hidroxilo, los radicales R⁶ y R⁷, que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcohilo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular y los radicales R⁸ y R⁹, que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alcohilo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular, sus formas ópticamente activas o diastereoisómeras y sus sales,

25


30
6-11-70



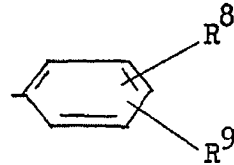
de la fórmula general, caracterizado porque, de manera de por sí conocida, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en que X significa un radical tienilo-(3) eventualmente

10

sustituído por grupos alcohilo o el grupo



bien sea con un correspondiente compuesto fenil-metálico, bien sea con un correspondiente compuesto tienil-metálico, y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I, en que >A - B es >C(OH)-CH(R¹), según métodos conocidos, con agentes separadores de agua, en los correspondientes compuestos insaturados (>A - B = >C = C(R¹)), y eventualmente se transforman los compuestos básicos obtenidos, según métodos conocidos, en las sales.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque compuestos que están presentes en forma de racematos, se desdoblán según métodos conocidos, en los isómeros ópticamente activos o en las formas estereoisómeras.

25

3.- Procedimiento según una o varias de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se utilizan compuestos de partida ópticamente activos o estereoisómeros.

30

4.- Procedimiento para la preparación de

13



betatienilderivados básicos.

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

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

Madrid, 14 NOV. 1970
P.A.

Roberto de Elvado
por Poder

378915