

P.- 44.988

Case 1/297

I (Verf. b.)

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

380255

Memoria descriptiva

380255



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN.

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALCOHOLES  
2-AMINO-METILBENCILLO ALFA-SUSTITUIDOS"  
(Clase Internacional C07c A61k)

28.5.70

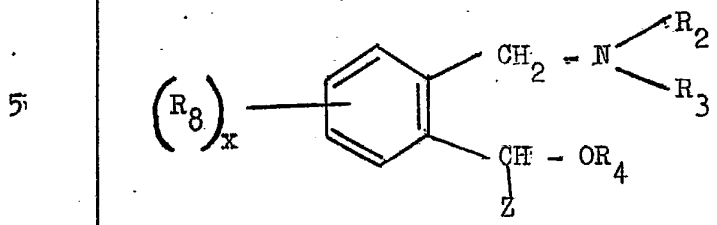
- 1 -

POOR  
QUALITY



1

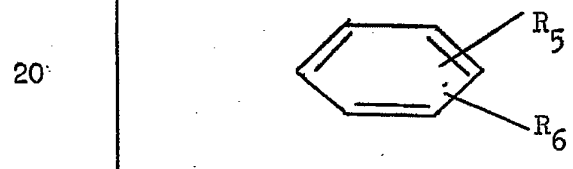
El invento concierne a nuevos 2-amino-metil-bencilalcoholes alfa-sustituídos de la fórmula general



y sus sales por adición de ácido así como a procedimientos para su preparación.

10 En esta fórmula, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical acilo o alcocarbonilo; R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un radical alcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un radical aminoalcoholo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, acilaminoalcoholo, acilalcoholaminoalcoholo o N-alcohol- o N,N-dialcohol-hidrazinoalcoholo

15 o un grupo cicloalcoholo o bencilo; R<sub>4</sub> significa hidrógeno, un grupo alcoholo, alcocarbonilo, o acilo; Z significa el radical



25 el radical ciclohexenilo o bencilo, que eventualmente está sustituido por halógeno; R<sub>5</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, R<sub>6</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo metilo o el grupo metilmercapto, y R<sub>8</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno, o el grupo metoxi y x el número 1 ó 2.

30 Los nuevos compuestos poseen una pronunciada acción inhibitora del apetito; la acción de los inhibidores

28.5.70

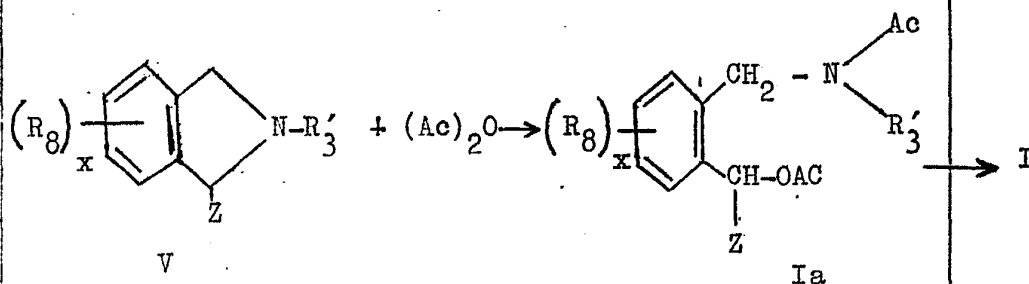


del apetito conocidos sobre el sistema nervioso central, indeseable, pero la mayor parte de las veces muy fuertemente estimulante, es solo débilmente pronunciada en los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento.

5 Para preparar los nuevos compuestos, se han mostrado como especialmente ventajoso el siguiente procedimiento:

Apertura de anillo de isoindolinas por medio de un anhídrido de acilo, y en caso deseado saponificación del compuesto diacílico resultante según el siguiente esquema:

10 esquema:



20 En estas fórmulas, Ac significa un grupo acilo, preferiblemente el grupo acetilo, y R'3 tiene los mismos significados que R3 excepto el hidrógeno.

25 En este procedimiento se disuelve un compuesto de la fórmula general V en el correspondiente anhídrido o juntamente con el anhídrido en un disolvente apropiado, y se calienta preferiblemente bajo reflujo. El tiempo de reacción depende de los componentes de reacción empleados en cada caso y puede oscilar entre unos pocos minutos y varios días. Después de terminarse la reacción, se aísla el compuesto diacilado de la fórmula Ia; para la preparación de productos finales no acilados de la fórmula I, el

30 compuesto de la fórmula Ia es disuelto en un disolvente

380255



inerte apropiado, y es calentado después de añadir una base fuerte, preferiblemente un hidróxido alcalino. Después de terminarse la desacilación, el alcohol bencílico de la fórmula general I es aislado según métodos usuales.

5                    Para la preparación de compuestos, en que  $R_2$  y/o  $R_4$  significan un grupo acilo, se hace reaccionar a continuación con la cantidad calculada (para  $R_2 \neq$  acilo) o con un exceso (para  $R_2$  y  $R_4 =$  acilo) de un anhídrido de ácido carboxílico o de un halogenuro de ácido carboxílico, preferiblemente en presencia de una base orgánica.

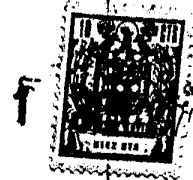
10                    Un compuesto de la fórmula I, en que  $R_2$  significa un grupo alcóxicarbonilo, puede obtenerse por reacción del correspondiente compuesto en que  $R_2 =$  hidrógeno con un éster de ácido halofórmico.

15                    En un compuesto de la fórmula I, en que  $R_2$  ó  $R_3$  significan hidrógeno, se puede introducir además un grupo alcoholo según métodos usuales, por ejemplo por reacción con un halogenuro de alcoholo o un sulfato de dialcoholo.

20                    Además, se puede obtener un compuesto en que  $R_4$  significa un grupo alcoholo, por eterificación usual del grupo hidroxilo libre, por ejemplo, por reacción con el correspondiente alcohol en presencia de un ácido halohídrico.

25                    Se puede llegar a compuestos, en los que  $R_2$  y  $R_4$  significan grupos alcóxicarbonilo, por reacción de los correspondientes compuestos que tienen grupos amino libres, con un éster de ácido halofórmico.

30                    En caso deseado, desde un compuesto de la fórmula I en que  $R_3$  significa el radical bencilo, se puede



eliminar este radical por hidrogenación.

5 Los productos finales de la fórmula general I, obtenidos según uno cualquiera de los procedimientos citados, pueden ser transformados en caso deseado, de manera usual, en sus sales por adición de ácido.

10 Acidos apropiados para la formación de sal son por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácidos halcídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido perclórico; y además ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico.

15 Los productos finales de la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico, y resultan en el transcurso de la síntesis en forma de racematos, caso de que no se hubiera empleado un material de partida ópticamente activo. La separación de estos racematos puede realizarse según métodos usuales, por ejemplo por formación de sal con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales como ácido dibenzoil-D-tartárico o ácido (+)-3-bromocampo-20 -8-sulfónico, subsiguiente cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras y liberación de las bases. También se pueden utilizar en el procedimiento de transformación adicional descrito en a), materiales de partida 25 tanto racémicos como ópticamente activos.

30 Según el procedimiento explicado arriba con más detalle, se pueden obtener por ejemplo los siguientes productos finales - preferiblemente en forma de sus sales con los ácidos arriba indicados: alcohol 2-aminometil-al-

380255



fa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-fenil-  
 bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-fluoro-fenil)  
 -bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(2-cloro-fenil)  
 -bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-cloro-fenil)  
 5 -bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)  
 bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-bromo-fenil)-  
 bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-yodo-fenil)-  
 bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-trifluorome-  
 10 til-fenil)-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-  
 trifluorometil-4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-etilami-  
 nometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-n-butila-  
 minometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-isobu-  
 tilaminometil-alfa-(4-cloro-fenil)-bencílico, alcohol 2-  
 ciclohexilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alco-  
 15 hol 2-bencilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico,  
 alcohol 2-(2-hidroxietyl)-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-  
 bencílico, alcohol 2-(2-aminoetyl)-aminometil-alfa-(4-clo-  
 rofenil)-bencílico, alcohol 2-(2-metilaminoetyl)-amino-  
 20 til-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-(2dimetila-  
 minoetyl)-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alco-  
 hol 2-(2-metilacetilamino-etyl)-aminometil-alfa-(4-cloro-  
 fenil)-bencílico, alcohol 2- $\sqrt{1}$ -(metilamino)-etyl $\sqrt{7}$ -alfa-  
 (4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2- $\sqrt{1}$ -(metilamino)-butil $\sqrt{7}$ -  
 -alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-(N-metil-N-eto-  
 25 xicarbonil)aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alco-  
 hol 2-(N-metil-N-etoxi-carbonil)aminometil-alfa-(4-fluoro-  
 fenil)-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-cloro-  
 bencil)-bencílico, alcohol 2-metil-aminometil-alfa-ciclo-  
 hexen(1)-il-bencílico, alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-amino-  
 30 metil-alfa-(4-clorofenil)-O-acetil-bencílico, alcohol 2-

**380255**



(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(4-fluorofenil)-O-acetil-bencílico, éter 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencil-etílico, alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-O-acetil-bencílico, alcohol 2- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimetilhidrazino)-etil-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-n-butilaminometil-alfa-(4-clorobencil)-bencílico, alcohol 2-isobutil-aminometil-alfa-(4-clorobencil)-bencílico, alcohol 2-isopropil-aminometil-2-(4-clorobencil)-bencílico, alcohol 2-etoxicarbonilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-O-etoxicarbonil-bencílico, alcohol 2-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-metil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol-2-metilaminometil-alfa-(4-metilmercaptofenil)-bencílico, alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-O-etoxi carbonil-bencílico, alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-4,5-dimetoxi-alfa-(4-clorofenil)-bencílico.

Las isoindolinas de la fórmula general V son preparadas por ejemplo por reacción de Grignard de una ftalimida con un compuesto Z-Mg-Hal y subsiguiente reducción de la 1-hidroxi-3-oxoisoindolina resultante.

Para la aplicación en la terapéutica se mezclan preferiblemente sales por adición de ácido apropiadas de los nuevos compuestos con materiales de carga o vehículos, agentes de extensión, de disgregación, aglutinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes, disolventes o solubilizantes o agentes para lograr un efecto de liberación

**380255**



5 retardada farmacéuticos usuales, que permiten una aplica-  
ción enteral o parenteral. En calidad de formas de prepa-  
rados farmacéuticos se consideran, por ejemplo, tabletas,  
grageas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones o  
10 emulsiones, pudiendo añadirse, además de las nuevas sus-  
tancias activas, también agentes de conservación o de es-  
tabilización, emulgentes, sustancias tampón y también  
otras sustancias terapéuticas, por ejemplo agentes laxan-  
tes. Los preparados farmacéuticos deben contener en gene-  
ral 10 a 100 mg, preferiblemente 20 a 50 mg de sustancia  
activa por dosis.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar  
el invento con más detalle.

Ejemplo 1. (procedimiento B).

15 Alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(4-clorofenil)  
-O-acetil-bencílico.

20 66 g de 1-(4-clorofenil)-N-metilisoindolina  
fueron disueltos en 700 ml de anhídrido acético y fueron  
calentados a reflujo durante 24 horas, a continuación la  
parte principal del anhídrido acético fue expulsada en va-  
cío y se dejó a 0°C la solución concentrada. El compuesto  
separado por cristalización fue filtrado, fue lavado con  
éter y fue secado. Punto de fusión 135°C, rendimiento 76,5  
g (81,6%).

25 Ejemplo 2.

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofe-  
nil)-bencílico.

30 187 g del alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-amino-  
metil-alfa-(4-clorofenil)-O-acetil-bencílico preparado se-  
gún el ejemplo 12, así como 500 ml de solución acuosa al

380255



50% de hidróxido de potasio fueron calentados en 1200 ml de etilén-glicol durante 8 horas a reflujo. Después de enfriar, la solución fue mezclada con 3000 g de hielo y fue extraída 5 veces con porciones de 500 ml cada vez, de acetato de metilo. Los extractos de acetato reunidos fueron lavados con solución de carbonato de sodio, fueron secados sobre sulfato de magnesio y fueron evaporados hasta sequedad. El residuo fue recogido en etanol y se precipitó el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico etéreo.

Después de recrystalizar a partir de etanol, el clorhidrato tenía un punto de fusión de 226-227°C. Rendimiento 135 g (84%).

Ejemplo 3. (Procedimiento B)

Alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(4-fluorofenil)-O-acetil-bencílico.

50 g de 1-(4-fluorofenil)-N-metilisoindolina fueron disueltos en 500 ml de anhídrido acético y fueron calentados a reflujo durante 16 horas. La porción principal del anhídrido acético fue eliminada en vacío y la solución concentrada fue dejada reposar a 0°C para la cristalización. El compuesto diacetílico fue filtrado con succión, fue lavado con éter y fue secado. Rendimiento: 51,7 g (71,5%); punto de fusión: 106°C.

Ejemplo 4.

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-fluorofenil)-bencílico.

50 g de alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(4-fluorofenil)-O-acetil-bencílico y 125 ml de solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio fueron calentados a reflujo durante una hora en 250 ml de etilén-

380255



glicol. Después de enfriar la solución, se diluyó con 1000 g de hielo y se extrajo cinco veces con porciones de 200 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos fueron lavados con solución de carbonato de sodio, fueron secados sobre sulfato de magnesio y fueron evaporados hasta sequedad. El residuo fue disuelto en etanol y se precipitó el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

Después de recrystalizar a partir de etanol, el clorhidrato tenía un punto de fusión de 231°C. Rendimiento: 31,2 g (73%).

Ejemplo 5. (Procedimiento B)

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(2-clorofenil)-bencílico.

12 g de 1-(2-clorofenil)-2-metilisoindolina y 100 ml de anhídrido acético fueron calentados a reflujo durante 5 días. El anhídrido acético fue eliminado a continuación en vacío y el residuo fue tratado con amoníaco acuoso diluido y fue extraído 5 veces con porciones de 50 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos reunidos fueron lavados sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con agua y con solución saturada de carbonato de sodio, fueron secados, y fueron evaporados hasta sequedad.

El residuo consistente en 15 g de un aceite oscuro fue disuelto en 70 ml de etilenglicol y en 35 ml de solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio, y fue calentado a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla fue diluida con 200 g de hielo y fue extraída 3 veces con porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos fueron lavados con agua, fueron secados, y fueron evaporados hasta sequedad. El residuo fue disuelto

**380255**



en etanol y fue neutralizado con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado fue recristalizado a partir de éter y éter de petróleo. Rendimiento 9 g (61%), punto de fusión 205°C. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16, a partir de 70 g de 1-(3-clorofenil)-2-metilisoindolina, se obtuvieron 25 g (29%) de clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-clorofenil)-bencílico de punto de fusión 174°C.

Ejemplo 6. (Procedimiento B)  
Clorhidrato de alcohol 2-n-butilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico.

10 g de 1-(4-clorofenil)-2-n-butilisoindolina y 100 ml de anhídrido acético fueron calentados a reflujo durante 30 horas. El anhídrido acético fue eliminado a continuación en vacío y el residuo fue tratado con agua y con amoníaco diluido.

La sustancia orgánica fue extraída tres veces con porciones de 100 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos reunidos fueron lavados con ácido clorhídrico diluido, con agua y con solución saturada de carbonato de sodio, fueron secados y fueron evaporados hasta sequedad. El residuo oleoso, de color pardo oscuro, fue cromatografiado sobre gel de sílice de la manera usual utilizando una mezcla (97:3:0,5% en volumen) de cloroformo, metanol y amoníaco, en calidad de agente de elución. La fracción principal consistía en 6 g de un aceite de color amarillo claro, que fue empleado tal como estaba para la siguiente reacción. 6 g del aceite obtenido según el procedimiento anterior, 30 ml de etilenglicol y 15 ml de solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio fueron calentados a reflu-

**380255**



jo durante 6 horas, fueron enfriados hasta la temperatura ambiente, y fueron diluidos con 100 ml de agua. La mezcla fue extraída 3 veces con porciones de 50 ml de éter cada vez y los extractos etéreos reunidos fueron lavados con agua, fueron secados y fueron evaporados hasta sequedad. El residuo fue transformado en el clorhidrato por neutralización con ácido clorhídrico etéreo y el precipitado cristalino fue recristalizado a partir de éter y etanol. Rendimiento: 3,2 g (27%), punto de fusión 102-105°C.

5  
10 Ejemplo 7. (Procedimiento B)

Clorhidrato de alcohol 2-isobutilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-benzílico.

15 18 g de 1-(4-clorofenil)-2-isobutilisindolina fueron calentados a reflujo durante 15 horas en 180 ml de anhídrido acético. La solución fue concentrada hasta un volumen de aproximadamente 50 ml por evaporación bajo presión reducida, y a continuación fue vertida sobre hielo y amoníaco. El compuesto diacetílico fue extraído con éter, los extractos etéreos reunidos fueron lavados con ácido, con agua y con solución saturada de carbonato de sodio, fueron secados sobre sulfato de magnesio, y finalmente se evaporó hasta sequedad. Los 17 g obtenidos del aceite oscuro fueron disueltos en 90 ml de etilenglicol y, después de añadir 45 ml de solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio, fueron calentados a reflujo durante 10 horas. Después de diluir con 200 g de hielo, el material fue extraído tres veces con porciones de 200 ml de éter cada vez, los extractos etéreos reunidos fueron lavados con 100 ml de agua, fueron secados y fueron sometidos a evaporación. El residuo fue cromatografiado sobre 600 g de gel



de sílice utilizando una mezcla de 90 partes de benceno y 10 partes de metanol en calidad de agente de elución. El material purificado fue disuelto en éter y fue precipitado con ácido clorhídrico etéreo. Después de recrystalizar a partir de etanol y éter se obtuvieron 6 g (28%) del clorhidrato de punto de fusión 154°C.

Ejemplo 8. (Procedimiento B)

Alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-O-acetil-bencílico.

10            10 g de 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-metilisoindolina y 100 ml de anhídrido acético fueron calentados durante 1 semana a reflujo. La parte principal del anhídrido acético fue eliminada en vacío y el residuo fue tratado con hielo y amoníaco y fue extraído con éter. 15 La solución etérea fue lavada con agua, con ácido clorhídrico diluido y con solución de carbonato de sodio, y fue secada sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente en vacío, se obtuvieron 12,5 g del compuesto O,N-diacetílico en forma de aceite oscuro.

20            Ejemplo 9.

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-bencílico.

25            12,5 g del alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-O-acetil-bencílico oleoso, 40 ml de solución al 50% de hidróxido de potasio y 120 ml de etilenglicol fueron calentados a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla fue diluida con 200 ml de agua y fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado. El clorhidrato que se separó por cristalización fue recrystalizado dos veces a partir de etanol y 30

380255



éter. Rendimiento 7 g (69%), punto de fusión 253°C.

Ejemplo 10. (Procedimiento B)

Alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(4-metilfenil)-0-acetil-bencílico.

5                   36 g de 1-(4-metilfenil)-2-metilisoindolina y  
360 ml de anhídrido acético fueron calentados a reflujo  
durante 30 horas. Aproximadamente 300 ml de anhídrido acé-  
tico fueron separados por destilación bajo presión reduci-  
da, y el residuo fue vertido sobre hielo y amoníaco con-  
10 centrado. El compuesto diacetílico fue extraído 5 veces  
con porciones de 100 ml de éter cada vez, los extractos  
etéreos reunidos fueron lavados sucesivamente con ácido  
clorhídrico diluido, con agua y con solución de carbonato  
de sodio y a continuación fueron secados sobre sulfato de  
15 magnesio. El éter fue expulsado y el residuo cristalino  
fue recristalizando a partir de etanol. Rendimiento 33 g  
(63%), punto de fusión 96°C.

Ejemplo 11.

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-metilfe-  
nil)-bencílico.

20                   20 g de alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminome-  
til-alfa-(4-metilfenil)-0-acetil-bencílico fueron calenta-  
dos a reflujo durante 2 horas en una mezcla de 120 ml de  
etilénglicol y 60 ml de solución acuosa al 50% de hidróxi-  
25 do de potasio. A continuación, la solución fue diluida  
con 300 ml de agua y fue extraída 2 veces con éter. Los  
extractos etéreos fueron lavados con agua, fueron secados  
sobre sulfato de magnesio y fueron evaporados en vacío  
hasta sequedad. El residuo cristalizó en el tratamiento  
30 con ácido clorhídrico etéreo y el clorhidrato que resul-

380255



tó de esto fue recristalizado a partir de etanol y éter. Rendimiento 13 g (77%), punto de fusión 218-219°C.

Ejemplo 12.

Separación de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico en los antipodas ópticos.

5

A una solución concentrada caliente de 61 g de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico en etanol se añade una solución concentrada caliente de 90 g de ácido di-para-toloil-l-tartárico en etanol. La mezcla es dejada cristalizar durante la noche a la temperatura ambiente. Los cristales son separados por filtración y las aguas madres son concentradas, con lo que se obtiene una segunda fracción cristalina.

10

15

La primera fracción es recristalizada a partir de etanol. Las aguas madres de esta fracción son utilizadas para la recristalización de la segunda fracción.

20

Este procedimiento es repetido sistemáticamente cuatro veces. Las dos fracciones finales cristalinas son reunidas, se libera la base a partir de esto con lejía de sosa 2 N y se recoge en éter. Después de secar y de evaporar el éter, el residuo es recristalizado cuatro veces a partir de éter y éter de petróleo. Punto de fusión 71-74°C, rendimiento 13 g (43% de la teoría) /  $a \frac{D}{250} = + 78,4^{\circ}$  (en etanol).

25

Las aguas madres de las anteriores recristalizaciones son reunidas, son evaporadas hasta sequedad, la base es liberada con lejía de sosa 2 N, y es recogida en éter. El éter es secado sobre carbonato de sodio y a continuación es separado por evaporación. Se obtienen 27 g de resina.

30

380255



A la solución etanólica concentrada caliente de esta resina se añade una solución concentrada caliente de 40 g de ácido di-para-toloil-D-tartárico en etanol. Se repite el procedimiento descrito para el enantiómero dextrógiro, obteniéndose 10,6 g (35% de la teoría) con punto de fusión 71-74°C. /  $\alpha_D^{25} = -80,1^\circ$  (en etanol).

### Ejemplos de formulación

#### Ejemplo A

10

#### Tabletas

|  |          |
|--|----------|
| Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico | 20,0 mg  |
| Fécula de maiz   | 27,0 mg  |
| Lactosa  | 247,0 mg |
| 15: Polivinilpirrolidona   | 3,0 mg   |
| Estearato de magnesio  | 1,0 mg   |
| Acido silícico coloidal  | 2,0 mg   |
|  | <hr/>    |
|  | 300,0 mg |

#### Preparación:

20

Los diferentes componentes son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de manera usual. El granulado es comprimido a la forma de tabletas de 300 mg de peso. Cada tableta contiene 20 mg de sustancia activa.

25

#### Ejemplo B

#### Cápsulas de gelatina

Las cápsulas contienen:

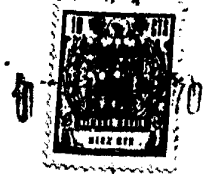
30

|   |          |
|---|----------|
| Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-fluorofenil)-bencílico | 25,0 mg  |
| Fécula de maiz  | 175,0 mg |
|   | <hr/>    |
|   | 200,0 mg |

28.5.70

- 16 -

**380255**



Preparación:

Los componentes son mezclados intensamente entre sí, y porciones de 200 mg cada una, de la mezcla, son cargadas en cápsulas de gelatina de tamaño apropiado.

5

Ejemplo C

Grageas de liberación retardada

Núcleos para grageas:

|    |   |          |
|----|---|----------|
|    | Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil- |          |
|    | alfa-(4-clorofenil)-bencílico             | 20,0 mg  |
| 10 | Carboximetilcelulosa                      | 300,0 mg |
|    | Acido esteárico                           | 20,0 mg  |
|    | Acetato- ftalato de celulosa              | 40,0 mg  |
|    |   | <hr/>    |
|    |   | 380,0 mg |

Preparación:

15

La sustancia activa, la carboximetilcelulosa y el ácido esteárico son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de manera usual utilizando una solución de acetato-ftalato de celulosa en 200 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo. El granulado es comprimido para formar núcleos de grageas de 380 mg de peso, que son revestidos de manera usual con una solución al 5% que contiene azúcar, de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 20 mg de sustancia activa.

20

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 22 de Diciembre de 1.967, N<sup>o</sup> P 16 43 265.8, se acoge a los beneficios del art<sup>o</sup> 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

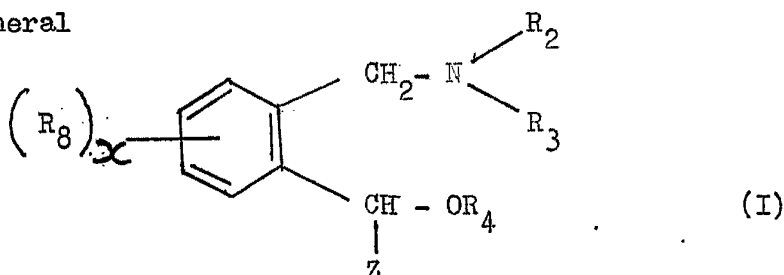
**380255**



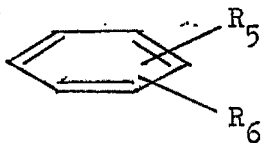
REIVINDICACIONES

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 para la preparación de alcoholes 2-amino metil-bencilo alfa-sustituídos de la fórmula general



en que, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical acilo o alcóxicarbonilo; R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un radical alcohilo o hidroxialcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo aminoalcohilo, alcoholaminoalcohilo, dialcoholaminoalcohilo, acilaminoalcohilo, acilalcoholaminoalcohilo o N-alcohol- o N,N-dialcohol- hidrazinoalcohilo o un grupo cicloalcohilo o bencilo; R<sub>4</sub> significa hidrógeno, un grupo alcohilo, alcóxicarbonilo o acilo; Z significa el radical

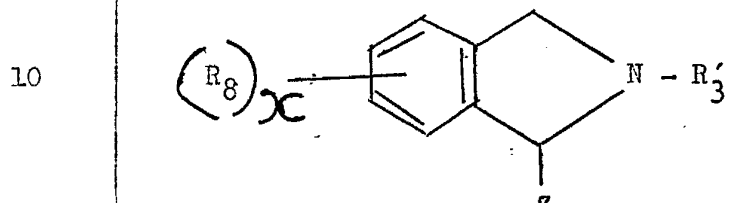


28.5.70

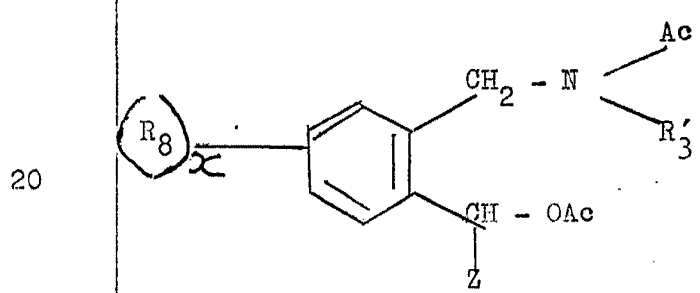
380255



el radical ciclohexenilo o el radical bencilo, que eventual-  
 mente está sustituido por halógeno;  $R_5$  significa hidróge-  
 no, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo;  $R_6$   
 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo meti-  
 5 lo o el grupo metilmercapto; y  $R_8$  significa hidrógeno, un  
 átomo de halógeno, o el grupo metoxi y  $x$  el número 1 ó el  
 2, caracterizado porque una isoindolina de la fórmula  
 general



en la que  $R_8$ ,  $x$ , y  $Z$  poseen los significados antes indi-  
 cados, y  $R_3'$  significa lo mismo que  $R_3$  excepto hidrógeno  
 15 se transforma con un anhídrido de acilo, en un compuesto  
 de la fórmula general



en que  $R_3'$ ,  $R_8$ ,  $x$ , y  $Z$  poseen los significados antes indi-  
 cados y  $Ac$  significa un grupo acilo, y se desacila este  
 25 compuesto en caso deseado según métodos usuales, y) porque  
 eventualmente se transforma al producto final así obtenido  
 en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de  
 30 la fórmula I, en que  $R_2$  y/o  $R_4$  significan hidrógeno, con

28.5.70

380255



la cantidad calculada (para  $R_2 = \text{acilo}$ ) o con un exceso (para  $R_2$  y  $R_4 = \text{acilo}$ ) de un anhídrido de ácido carboxílico o de un halogenuro de ácido carboxílico.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en que  $R_2$  significa hidrógeno, con un éster de ácido halofórmico.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno, con un éster de ácido halofórmico.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se introduce un grupo alcohol en un compuesto de la fórmula I, en que  $R_2$  o  $R_3$  significan hidrógeno, según métodos usuales, por ejemplo por tratamiento con un halogenuro de alcohol o con un sulfato de dialcohol.

20 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se etérifica un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_4$  significa hidrógeno, de manera usual, por ejemplo por reacción con el correspondiente alcohol en presencia de un ácido halohídrico.

25 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidrogena un compuesto de la fórmula I, en que  $R_3$  significa el radical bencilo.

8.- Procedimiento para la preparación de alcoholes 2-amino-metil-bencilo alfa-sustituídos.

28.5.70

- 20 -

380255



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

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

5

Madrid, 1 JUN. 1970

p.a.

Alberto de Eizaburu  
Por Fodex *Arta*

*[Handwritten signature]*  
28.5.70 R.R.R.

- 21 -

580255