

385918

18 SEP



385918

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>AG</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

P.- 46.348

PL-Ha
9253 PH
A 11 787/69, V/12 e2
Rehecha I

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VOR
MALS ROESSLER

entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIL
DERIVADOS DE BIS-ARILALCOHILAMINAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional C07c)

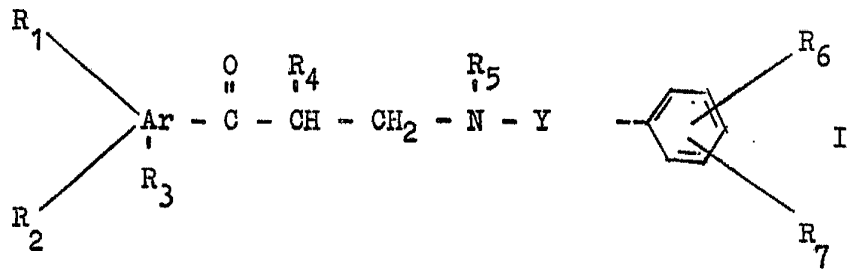


385918

Nuevos derivados acílicos de bis-arilalcoholaminas sustituidas.

El invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general:

5



10

15

20

25

en que Ar es un radical fenilo o naftilo, Y es un grupo alcoholeno eventualmente sustituido a base de 1 a 4 átomos de carbono, R₁ es un grupo aciloxi, aciloxialcoxi, acilamino o acilalcoholamino $\text{---N(alcoholo)(acilo)---}$, R₄ significa hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular, R₅ significa hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo acilo y R₂, R₃, R₆ y R₇, que son iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, alcoxi de bajo peso molecular, aciloxi, amino, alcoholamino, dialcoholamino, acilamino, nitro, alcoholo de bajo peso molecular, halógenoalcoholo de bajo peso molecular, tal como por ejemplo trifluorometilo y grupos alcoholitio de bajo peso molecular, y en que los grupos acilo se derivan de ácidos grasos con 2 hasta -

18 SEP



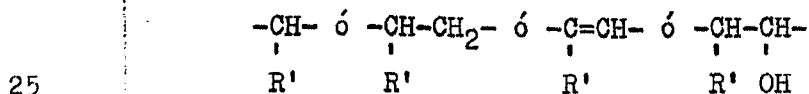
385918

10 átomos de carbono, saturados o insaturados, de cade
na recta o ramificada, eventualmente sustituidos por -
átomos de halógeno, grupos hidroxí, grupos hidroxíaci-
lados, grupos oxo, grupos alcoxi de bajo peso molecular,
5 en que los radicales fenilo pueden estar sustituidos -
también por grupos alcoholo con 1 hasta 6 átomos de --
carbono, grupos alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbo--
no, grupos hidroxí, así como átomos de halógeno, de áci-
dos benzoicos eventualmente sustituidos una o varias
10 veces por átomos de halógeno, grupos hidroxí, grupo hi-
droxi acilados, grupos alcoholo de bajo peso molecular
o grupos alcoxi de bajo peso molecular o de semiésteres
alifáticos de bajo peso molecular del ácido carbónico
o del fenilsemiéster del ácido carbónico, así como a -
15 sus sales, a sus isómeros ópticamente activos o dias-
tereoisómeros.

Como sustituyentes de Y entran en considera-
ción, por ejemplo:

20 Átomos de halógeno, grupos hidroxí, grupos -
alcoxi de bajo peso molecular y grupos aciloxi. El gru-
po Y puede ser de cadena recta o ramificada así como -
saturado o insaturado.

Especialmente Y significa la agrupación



14.9.71

385918

18 SEP

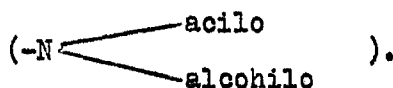


en que R' significa hidrógeno, metilo o etilo. Para todos los grupos acilo de esta solicitud vale la definición arriba indicada.

5 un ácido graso tal como se especifica arriba que está sustituido por un radical fenilo (por ejemplo ácido cinámico, ácido alfa-metilcinámico o alfa-etil-cinámico), entonces este radical fenilo puede estar sustituido también por grupos alcohilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, especialmente grupos metilo, grupos alcoxi
10 con 1 hasta 6 átomos de carbono, especialmente grupos metoxi, grupos hidroxilo, así como átomos de halógeno, especialmente cloro o flúor.

15 Los grupos acilo como tales, así como en calidad de componentes de otros grupos compuestos (por ejemplo grupos alcoxi) consisten, caso de que no se indique otra cosa, en 1 a 6 átomos de carbono, y pueden ser de cadena recta o ramificada. También, en el caso de los derivados de semiésteres alifáticos de ácido
20 carbónico se trata de aquellos cuyo grupo alcohilo consiste en 1 a 6 átomos de carbono.

25 Como grupos acilamino se entienden también aquellos, en los cuales el segundo átomo de hidrógeno está sustituido en el nitrógeno por un grupo alcohilo



14.9.71



385918

5 Los compuestos de acuerdo con el invento son farmacológicamente y farmacéuticamente activos. El espectro de actividad abarca efectos antiflogísticos, - analgésicos, antipiréticos, broncolíticos y efectos - sobre la circulación cardíaca.

10 Especialmente, además del efecto sobre la -- circulación cardíaca, se observa un intenso efecto anti flogístico, tal como por ejemplo en el caso de compues tos, en los cuales R_1 es un grupo acilamino. También - son intensamente activos como antiflogísticos compues tos en los cuales el grupo acilo del radical R_1 se de riva de un ácido insaturado, así como compuestos en los cuales Y está sustituido por un grupo hidroxil. Igualmen te existe un pronunciado efecto antiflogístico en aque llos compuestos en los cuales, por ejemplo, uno de los radicales R_6 ó R_7 es un grupo hidroxil, especialmente en posición para.

15 Otros compuestos son activos como broncolíti cos y activos sobre la circulación cardíaca y muestran además un efecto antiflogístico, aunque la mayor parte de las veces débil. Ejemplos de éstos son, entre otros, compuestos en los cuales R_1 es un grupo aciloxil.

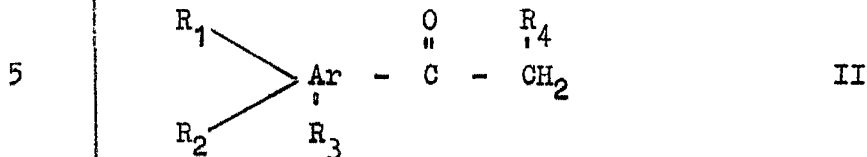
20 Los compuestos de acuerdo con el invento pue den ser preparados por ejemplo, de manera de por sí co nocida.

14.9.71

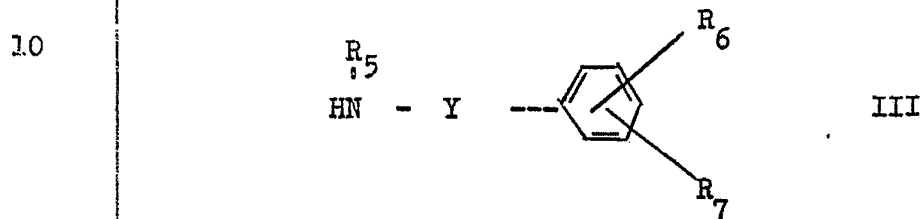
385918



Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general



15 en que los símbolos Ar, Y así como R₁ hasta R₇ tienen el significado arriba indicado, con formaldehído o sustancias que proporcionan formaldehído;

y, eventualmente en los compuestos obtenidos reduciendo uno o varios grupos oxo para formar el grupo hidroxilo y/o acilando eventualmente otros grupos oxo o amino,

20 Los compuestos pueden ser transformados, según métodos conocidos, en las sales. Como aniones para las sales entran en consideración los radicales ácido conocidos para ello y que se pueden utilizar terapéuticamente.

25 El modo de procedimiento se lleva a cabo la

14.9.71

385918

18 SEP. 1971



mayor parte de las veces en un margen de temperaturas entre 20 y 150°C. Como disolventes entran en consideración para ello, por ejemplo, alcoholes, dioxano, ácido acético glacial, etc.

5

La acilación de los grupos oxi y/o amino se lleva a cabo de manera usual por reacción con un ácido adecuado o el derivado funcional de dicho ácido, tal como el halogenuro, anhídrido, amida, éster o cetena.

10

La reacción puede tener lugar en este caso con o sin disolvente a temperaturas entre 0-300°C. Si se utilizan los ácidos libres, las temperaturas se encuentran la mayor parte de las veces por encima de 100°C. Como

15

disolventes son apropiados por ejemplo alcoholes, hidrocarburos aromáticos dioxano, tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilsulfoxido, cetonas alifáticas, N-metil-pirrolidona, sulfolano, etc. A veces se aconseja, en este modo de procedimiento, la adición de --

20

sustancias básicas, tales como hidroxidos, alcoholatos, carbonatos o acetatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, aminas terciarias, piridina, etc. En el caso de la utilización de cetonas, ésteres y de los ácidos libres, ya no son necesarios sin embargo agentes básicos.

25

Según la posición en la molécula, los grupos oxi o amino poseen diferentes capacidades de reac

14.9.71



385918

5 ción. Con ello es posible también una acilación selectiva. Los grupos amino aromáticos son acilados con la mayor facilidad. La acilación selectiva de estos grupos amino puede lograrse por ejemplo por reacción con cantidades equimolares de cloruro de ácido o anhídrido de ácido en un disolvente inerte, por ejemplo éter, acetona, dimetilformamida, etc., con o sin adición de una cantidad equimolar de sustancia fijadora de ácido, por ejemplo piridina, trietilamina, etc., a temperaturas reducidas, por ejemplo entre 0 y 20°C.

10 Grupos amino aromáticos y grupos hidroxí aromáticos son acilados por ejemplo con la cantidad calculada de cloruro de ácido en presencia de hidróxidos alcalinos acuosos a 0 hasta 30°C, o con la cantidad equimolar de cloruro de ácido o anhídrido de ácido en un disolvente, por ejemplo éter, dioxano, dimetilformamida, en presencia de un exceso de agentes fijadores de ácido, por ejemplo piridina, trietilamina, a bajas temperaturas, por ejemplo entre 0 y 30°C.

20 Bajo condiciones más severas, se pueden acilar entonces también los grupos oxí que no son aromáticos. En este caso, se utiliza por ejemplo un exceso de cloruros de ácido o anhídridos de ácido en un disolvente, tal como por ejemplo dioxano, cloroformo, en presencia de un exceso de agentes fijadores de ácido, por --

14.9.71

18 SEP 1951
RECEIVED
LIBRARY
MICHIGAN STATE UNIVERSITY
EAST LANSING, MICH. 48824

385918

ejemplo piridina, trietilamina, o piridina en calidad de disolvente, o sin disolvente, a temperatura elevada, convenientemente entre 40 y 140°C.

5 La reducción de grupos oxo se puede llevar a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio, óxido de platino, níquel Raney, a temperaturas entre 20 y 100°C y 1 hasta 50 atmósferas de presión en un disolvente tal como alcohol, ácido acético glacial, etc. Como agentes reductores químicos son apropiados hidruros, especialmente hidruros alcalinos e hidruros alcalinos complejos, tales como por ejemplo, borchidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, etc. o también alcoholatos, tales como por ejemplo isopropilato de aluminio. Como disolventes entran en consideración por ejemplo agua, alcoholes o éter; la temperatura se encuentra en general entre 0 y 150°C.

15 Los compuestos obtenidos que contienen átomos de carbono ópticamente activos 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 diastereocisómeras, obteniéndose entonces como

18 SEP.



385918

producto final una forma ópticamente activa pura correspondiente o una configuración diastereoisómera correspondiente.

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

La administración puede tener lugar en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, líquidos o aerosoles. Como líquidos entran en consideración, por ejemplo: soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables acuosas u oleosas.
20

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con el invento fue investigado de acuerdo con los siguientes métodos.

25 1.- Efecto antiflogístico.

14.9.71



18 S
385918

5 Los compuestos reivindicados fueron ensaya-
dos en el edema de la carragenina en lapata de la rata
ayudándose del método de Domenjoz y colaboradores --
(Arch. exp. Pharm. Path. 230 (1957) 325) en cuanto al
efecto antiflogístico.

10 En esta disposición de ensayo, los compues-
tos eran eficaces, en el caso de aplicación oral, en
el margen de dosis de 1 hasta 500 mg/kg de modo inten-
samente antiflogístico. Los mejores de estos compues--
tos producen, con 3 hasta 10 mg/kg oralmente, una inhi-
bición del edema.

15 Para la evaluación del efecto se puede hacer
uso del agente antiflogístico conocido, salicilamida,
que desarrolla una actividad correspondiente en compa-
ración con la mayor parte de los compuestos reivindica-
dos sólo con dosificación esencialmente más elevada.

2. Efecto sobre el corazón y sobre la circu-
lación.

20 Los compuestos reivindicados fueron ensayados
en el corazón del cobaya aislado en la disposición de
acuerdo con Langendorff (Pflüger's Arch. 61 (1895) 291)
en cuanto a su actividad en lo que se refiere a la cir-
culación a través de la coronaria, al efecto inótro-
y a la frecuencia cardíaca. Además, fueron investigados
25 en el perro toracotomizado narcotizado. Aquí, mediante



385918

medición de flujo electro-magnético y medición de presión en el interior de la cámara cardíaca, se determinaron parámetros esenciales de la actividad del corazón y de la circulación.

5 En el corazón de Langendorff, los compuestos producen en el margen de dosis de 5 hasta 500 ug/ corazón una dilatación de la coronaria con simultánea elevación de la fuerza contractiva. En el perro narcotizado, las sustancias, en el margen de dosis de 0,01 hasta

10 5 mg/kg intravenosamente, o de 0,5 hasta 50 mg/kg oralmente, producen una clara elevación de la fuerza contractiva del corazón, que se hace apreciable en un aumento del volumen del corazón por unidad de tiempo y del cociente dp/dt. Al mismo tiempo, se llega a una considerable y duradera circulación suplementaria del sistema coronario. Los compuestos son apropiados por lo tanto para mejorar tanto el rendimiento o potencia como también la circulación a través del corazón. Para la evaluación del efecto se puede hacer uso de la papaverina,

15 que en comparación con los compuestos reivindicados posee, no obstante, una inotropía menor y una duración de efecto esencialmente más corta.

3.- Efecto broncolítico

25 El ensayo en cuanto al efecto broncoespasmolítico tuvo lugar en el preparado traqueal aislado del

14.9.71

385918



5 cobaya de acuerdo con el método de Castillo y de Beer (J. Pharm. Therap. 90 (1947) 104). El principio del método consiste en la debilitación o reforzamiento de un espasmo de histamina por adición de la sustancia de ensayo. En esta disposición de ensayo, los compuestos -- mostraron un efecto broncoespasmolítico en el margen de dosis de $2,5 \times 10^{-6}$ hasta 8×10^{-5} g/ml de solución de ensayo.

10 Para la evaluación del efecto se puede hacer uso de papaverina, que en comparación con los compuestos reivindicados posee una duración de efecto considerablemente más corta.

4.- Toxicidad.

15 La toxicidad aguda fue determinada de acuerdo con el método de Miller y Taihter (Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57 (1944) 261). En la rata, expresada por la DL_{50} en mg/kg, se encuentra en el caso de aplicación oral entre 100 y 5000 mg/kg.

20 En el ratón, expresada por la DL_{50} en mg/kg, se encuentra, en el caso de aplicación oral, entre 100 y 5000 mg/kg, y en el caso de aplicación intraperitoneal, entre 10 y 2000 mg/kg.

Ejemplo 1

25 1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- γ -
-3-acetoxipropiofenona

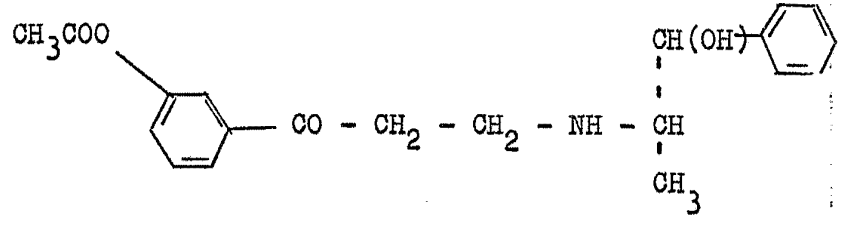
14.9.71

18 SEP



385918

5



10

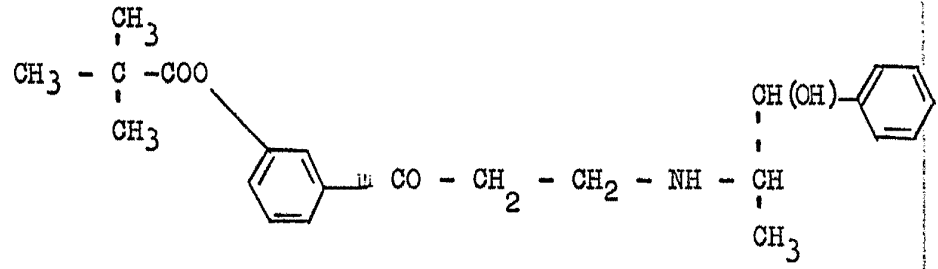
17,8 g (0,1 moles) de 3-acetoxi-acetofenona, 3 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina fueron puestos en ebullición bajo reflujo durante 2 horas en 150 ml de isopropanol, añadiéndose después de 1/2 hora otros 2 g de paraformaldehido. Al enfriar, precipita la sal de HCl, que es recristalizada en metanol. P. de f..205-206°C.

15

Ejemplo 2.

1-beta-I-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-3-trimetilacetoxi-propiofenona.

20



25

14.9.71



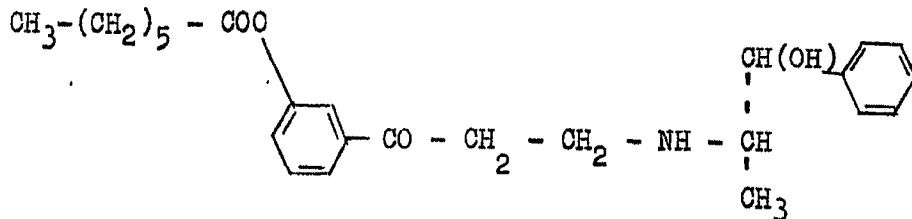
385918

33 g (0,15 moles) de 3-trimetilacetoxi-acetofenona, 5 + 2 g de paraformaldehido y 28 g (0,15 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar en 100 ml de isopropanol igual que en el Ejemplo 1. La sal de HCl es recristalizada en etanol. P. de f. 199-200°C.

Ejemplo 3.

1-beta-1-phenyl-1-hydroxy-propyl-(2)-amino-3-enantoiloxipropiofenona

10



15

37,6 g (0,15 moles) de 3-enantoiloxi-acetofenona, 5 + 2 g de paraformaldehido y 28 g (0,15 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar en 100 ml de isopropanol como en el Ejemplo 1. La sal de HCl es recristalizada en etanol. P. de f. 168-170°C.

25

Ejemplo 4.

14.9.71

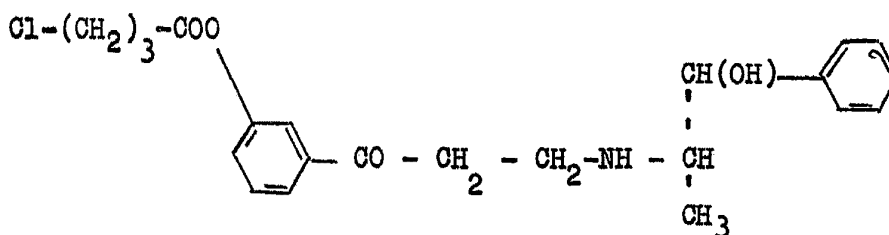
385918

18 S



1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino/
-3-gamma-cloro-butiriloxi)-propiofenona

5



10

15

20

24,5 g (0,1 moles) de 3-(gamma-cloro-butiriloxi)-aceto-
fenona, 6 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 moles) -
de clorhidrato de 1-norefedrina son calentados bajo re-
flujo durante 3 horas en 100 ml de isopropanol con adi-
ción de 2 gotas de ácido acético glacial. Después de 1
hora en cada caso se añaden 6 g más de paraformaldehi-
do. El disolvente es separado por destilación, el resi-
duo es tratado sucesivamente con éter y con agua y la
sal de HCl remanente es recristalizada en isopropanol/
metanol. P. de f. 181-182°C.

Ejemplo 5.

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino/

25

14.9.71

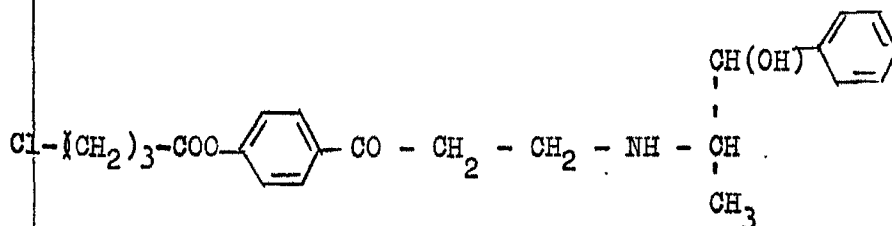
385918

18 S



-4-(gamma-cloro-butiriloxi)-propiofenona

5



10

24,5 g (0,1 moles) de 4-(gamma-cloro-butiriloxi)-aceto-
fenona, 3 x 6 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 mo-
les) de clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccio-
nar y tratados, análogamente al Ejemplo 4, en 100 ml
de isopropanol + 2 gotas de ácido acético glacial. La
sal de HCl es recristalizada en isopropanol. P. de f.
175-176°C.

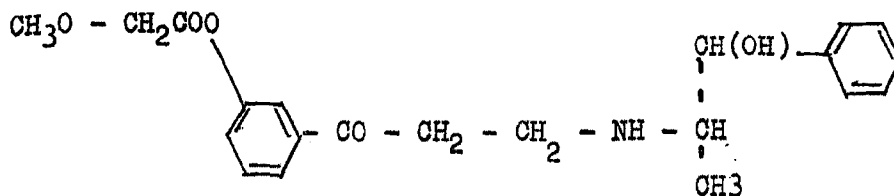
15

Ejemplo 6.

20

1-beta-[1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino]-
-3-metoxiacetoxi-propiofenona

25



14.9.71

18 SEP.



385918

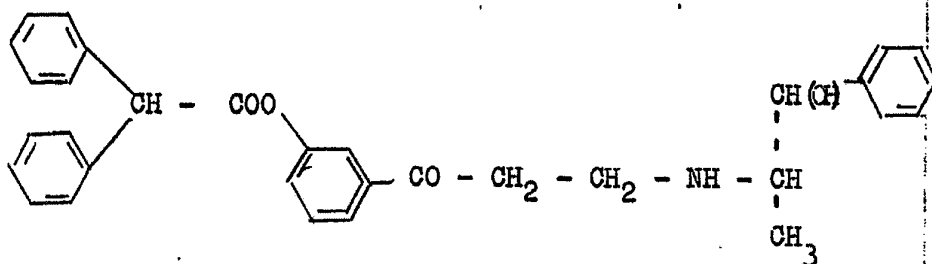
32 g (0,158 moles) de 3-metoxiacetoxi-acetofenona, 6 +
 3 g de paraformaldehido y 28,8 g (0,158 moles) de clor
 hidrato de l-norefedrina son hechos reaccionar en 150
 ml de isopropanol análogamente al Ejemplo 1. La sal de
 5 HCl es recristalizada en etanol. P. de f. 188-189°C.

Ejemplo 7

1-beta-l-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-l-
 -3-difenilacetoxi-propiofenona

10

15



20

61 g (0,185 moles) de 3-difenilacetoxi-acetofenona, 6
 + 3 g de paraformaldehido y 34,6 g (0,185 moles) de clor
 hidrato de l-norefedrina son hechos reaccionar en 220
 ml de isopropanol análogamente al Ejemplo 1. La sal de
 HCl es recristalizada en metanol. P. de f. 190-191°C.

25

Ejemplo 8.

14.9.71

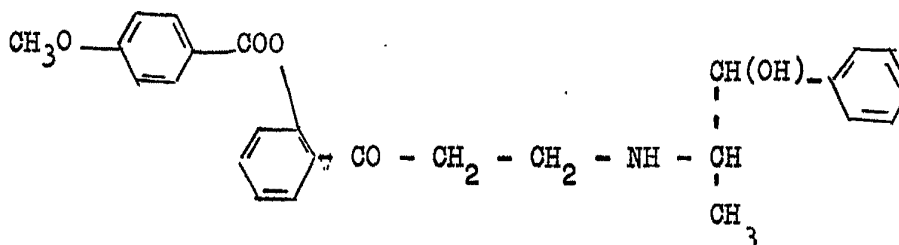
18 SEP.



385918

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- γ -
2-(4-anisoiłoxi)-propiofenona

5



10

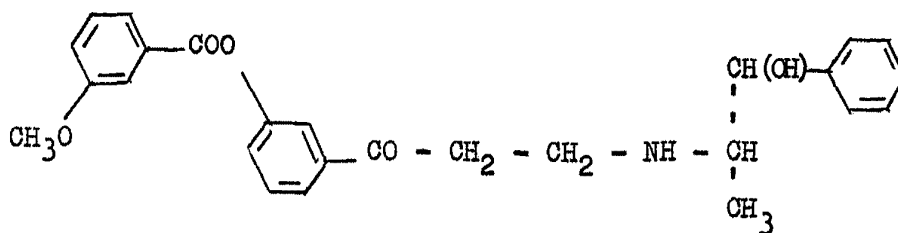
25 g (0,092 moles) de 2-(4-anisoiłoxi)-acetofenona, 3
+ 3 g de paraformaldehido y 15,7 g (0,084 moles) de -
clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar --
analogamente al Ejemplo 1 en 60 ml de isopropanol. La
sal de HCl es precipitada con 100 ml de acetona y es -
recristalizada en metanol. p. de f. 183-185°C.

15

Ejemplo 9

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- γ -
-3-(3-anisoiłoxi)-propiofenona

20



25

14.9.71

18 SEP 1971



385918

25,8 g (0,1 moles) de 3-(3-anisoiiloxi)-acetofenona, 3 + 2 g de paraformaldéhid^o y 18,7 g (0,1 moles) de clor^ohidrato de l-norefedrina son hechos reaccionar, análogo^omente al Ejemplo 1, en 150 ml de isopropanol. La sal de HCl es recristalizada en metanol. p. de f. 193-194°C.

Ejemplo 10

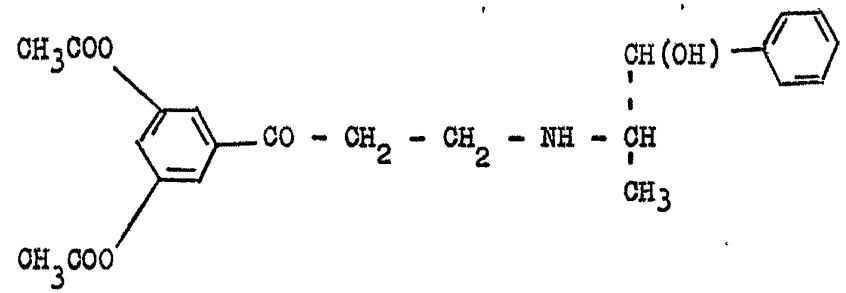
1-beta-I-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-7-3,5-diacetoxi-propiofenona

10

15

20

25



23,6 g (0,1 moles) de 3,5-diacetoxi-acetofenona, 3 + 2 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 moles) de clor^ohidrato de l-norefedrina son hechos reaccionar en 50 ml de isopropanol, análogo^omente al Ejemplo 1. La sal de HCl es recristalizada en metanol. p. de f. 204-205°C.

14.9.71

18 SEP. 1971

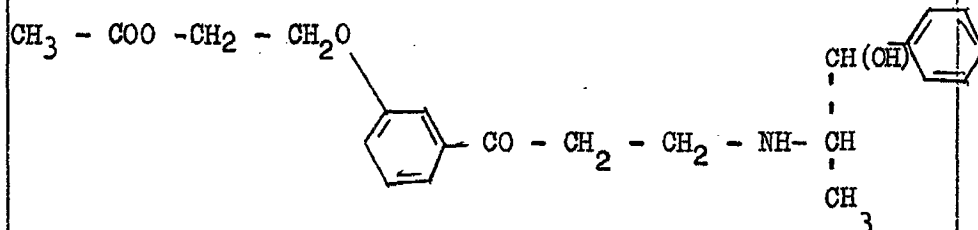


385918

Ejemplo 11.

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-
-3-(2-acetoxi-etoxi)-propiofenona

5



10

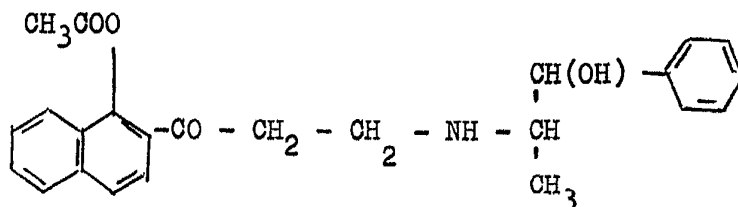
26,9 g (0,11 moles) de 3-(2-acetoxi-etoxi)-acetofenona,
3 + 2 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 moles) de clo
rhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar, análo
gamente al Ejemplo 1, en 60 ml de isopropanol. La sal
de HCl es recristalizada en metanol. P. de f. 184-186°C.

15

Ejemplo 12.

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-
-1-acetoxi-propionaftona-(2)

20



25

14.9.71

18 SEP 1971

385918

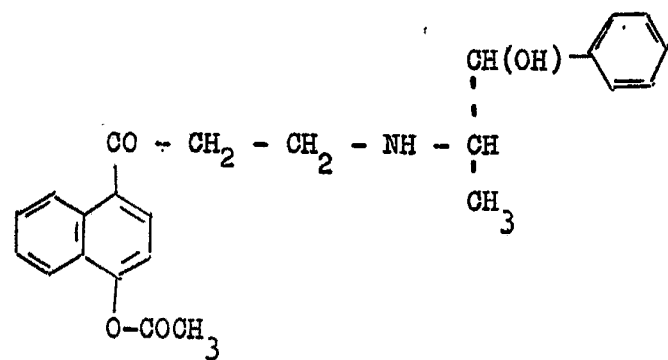
33 g (0,145 moles) de 1-acetoxi-acetonaftona-(2), 4,5 + 4,5 g de paraformaldehido y 27 g (0,145 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar -- análogamente al Ejemplo 1, en 100 ml de isopropanol.

5 La sal de HCl es precipitada con acetona y es recristalizada en isopropanol. p. de f. 177-178°C.

Ejemplo 13.

1-beta-[1-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino]-4-acetoxi-propionaftona-(1)

10



15

20

36 g (0,158 moles) de 4-acetoxi-acetonaftona-(1), 4,5 + 4,5 g de paraformaldehido y 29,4 g (0,158 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 1 en 100 ml de isopropanol. La -

25 sal de HCl es precipitada con acetona y es recristaliza

14.9.71



385918

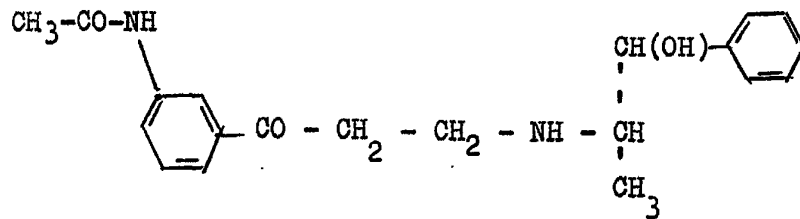
da en etanol. p. de f. 191-192°C.

Ejemplo 14.

1-beta-I-fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-7-
3-acetamino-propiofenona

5

10



15

20

17,7 g (0,1 moles) de 3-acetamino-acetofenona, 3 + 1,5 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son hechos reaccionar como en el Ejemplo 1 en 50 ml de isopropanol. El disolvente es separado por destilación y la sal de HCl remanente es recristalizada en acetona. p. de f. 180-181°C.

Ejemplo 15.

d,1-beta-I-(4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-propil-(2)-amino-7-3-(beta,beta-dimetil-acriloilamino)-pro

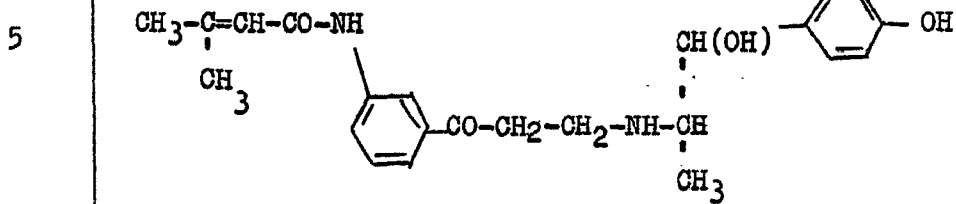
25

14.9.71

385918



piofenona



15

52 g (0,24 moles) de 3-(beta,beta-dimetil-acriloilamino)-
acetofenona, 7,8 g (0,26 moles) de paraformaldehido y
40,6 g (0,2 moles) de clorhidrato de d,l-4-hidroxi-no-
refedrina son calentados bajo reflujo durante 2 horas
en 200 ml de isopropanol. Después de esto se separan por
destilación aproximadamente 100 ml de isopropanol y el
residuo se mezcla con 100 ml de acetona. La sal de HCl
precipitada es agitada con 200 ml de agua, es filtrada
20 con succión, es lavada con acetona y es recristalizada
en etanol. p. de f. 200°C.

Ejemplo 16.

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-
-3-(beta,beta,dimetil-acriloilamino)-propiofenona

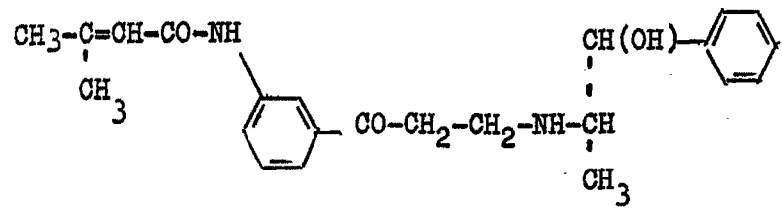
25

14.9.71

18 SEP 1974

385918

5



10

21,7 g (0,1 moles) de 3-(beta,beta-dimetilacrililoilamino)-acetofenona, 3,9 g (0,13 moles) de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-norefedrina son calentados bajo reflujo durante 6 horas en 100 ml de isopropanol. Después del enfriamiento se mezcla con éter y se recristaliza en isopropanol la sal de -HCl precipitada. p. de f. 164°C.

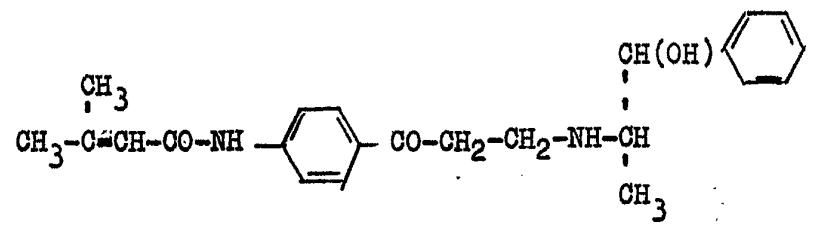
15

Ejemplo 17.

20

1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino- γ -4-(beta,beta-dimetilacrililoilamino)-propiofenona

25



14.9.71

18 SEP



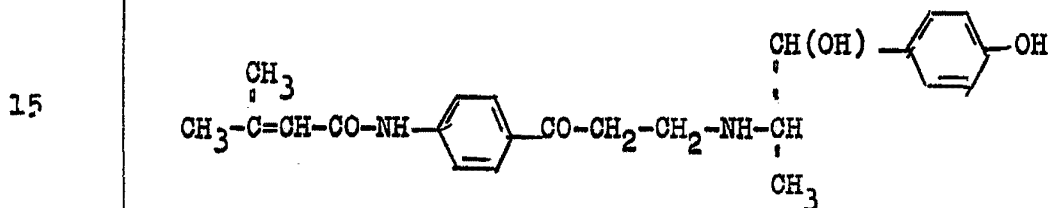
385918

21,7 g (0,1 moles) de 4-(beta,beta-dimetil-acriloilami
no)-acetofenona, 3,9g (0,13 moles) de paraformaldehido
y 18,7 g (0,1 moles) de l-norefedrina son calentados -
bajo reflujo durante 6 horas en 120 ml de isopropanol.

5 Después del enfriamiento se mezcla con éter y se fil-
tra con succión la sal de HCl precipitada, y se recrís-
taliza en metanol. p. de f. 217-218°C.

Ejemplo 18.

10 d,l-beta- Δ^1 -(4-hidroxi-fenil)-l-hidroxi-pro-
pil-(2)-amino- γ -4-(beta,beta-dimetil-acriloilamino)-pro-
piofenona



20

21,7 g (0,1 moles) de 4-(beta,beta-dimetil-acriloilami
no)-acetofenona, 3,9 g (0,13 moles) de paraformaldehi-
do y 20,3 g (0,1 moles) de clorhidrato de d,l-4-hidro-
xi-norefedrina son calentados bajo reflujo durante 2 -

25

14.9.71

18 SEP. 1971



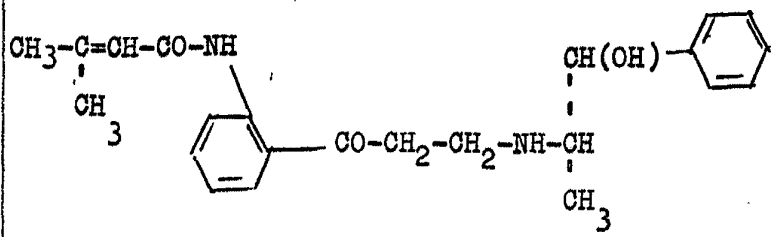
385918

5 horas en 150 ml de isopropanol. Luego se separan por -
 destilación aproximadamente 100 ml de isopropanol y se
 mezcla el residuo con 100 ml de acetona. La sal de HCl
 precipitada es agitada con 200 ml de agua, es filtrada
 con succión, es lavada con acetona y es recristalizada
 en metanol. p. de f. 210-211°C.

Ejemplo 19

10 1-beta- α -fenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino-
 2-(beta,beta-dimetil-acriloilamino)-propiofenona

10



15

20

16 g (0,074 moles) de 2-(beta,beta-dimetil-acriloilami
 no)-acetofenona, 2,9 g (0,096 moles) de paraformaldehi
 do y 13,8 g (0,074 moles) de clorhidrato de l-norefe--
 drina son calentados bajo reflujo durante 6 horas en 50
 25 ml de isopropanol. Después del enfriamiento se mezcla

14.9.71



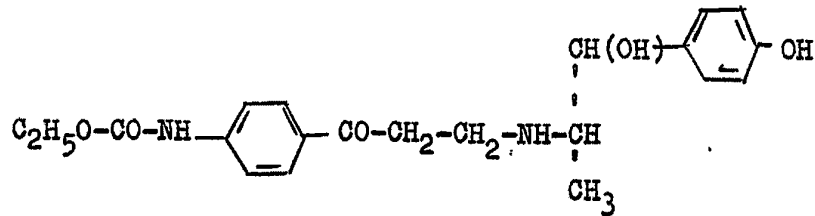
385918

con éter y se recristaliza en metanol la sal de HCl precipitada. p. de f. 218°C.

Ejemplo 20.

5 d,1-beta- α -(4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-propil-(2)-amino- γ -4-carboetoxiamino-propiofenona

10



15

20

62,1 g (0,3 moles) de 4-carboetoxiamino-acetofenona, -
11,7 g (0,39 moles) de paraformaldehido y 60,9 g (0,3 moles) de clorhidrato de d,1--4-hidroxi-norefedrina -
son calentados bajo reflujo durante 3 horas en 300 ml de isopropanol. La sal de HCl se separa por precipitación al enfriar y es recristalizada en metanol. Rendimiento: 19 g p. de f. 198°C.

Ejemplo 21

25

d,1-beta- α -(4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-prop-

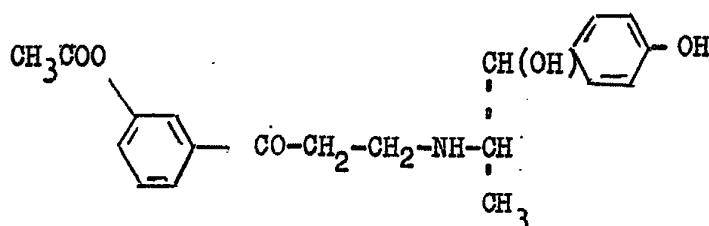
18 SEP.



385918

pil-(2)-amino-3-acetoxi-propiofenona

5



10

17,8 g (0,1 moles) de 3-acetoxi-acetofenona, 4 g de paraformaldehído y 20,3 g (0,1 moles) de clorhidrato de d,1-4-hidroxi-norefedrina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 4 horas en 150 ml de isopropanol, -
añadiéndose después de 2 horas 2 g más de paraformaldehído. El disolvente es separado por destilación y el residuo es agitado con agua y con éter. La sal de HCl que resulta en forma oleosa, es disuelta en isopropanol, es precipitada con éter y es recristalizada en etanol. p. de f. 173-174°C.

20

Ejemplo 22.

1-beta-(1-phenyl-1-hidroxi-propil)-(2)-amino-

25

14.9.71

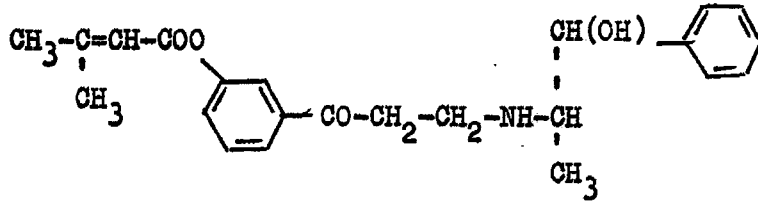
385918

18 SEP



-3-beta,beta-dimetilacrililoiloxi-propiofenona

5



10

15

21,8 g (0,1 moles) de 3-beta,beta-dimetilacrililoiloxi
-acetofenona, 3 g de paraformaldehido y 18,7 g (0,1 mo
les) de clorhidrato de 1-norefedrina son puestos en --
ebullición bajo reflujo durante 3 horas en 100 ml de -
isopropanol, añadiéndose después de 1 hora 1,5 g más -
de paraformaldehido. Al enfriar precipita la sal de -
HCl, que es recristalizada en etanol. p. de f. 189-
190°C.

20

Ejemplo 23.

d,1-beta- Δ -(hidroxi-fenil)-1-hidroxi-propil
-(2)-amino- Δ -3-beta,beta-dimetilacrililoiloxi-propiofeno

25

14.9.71

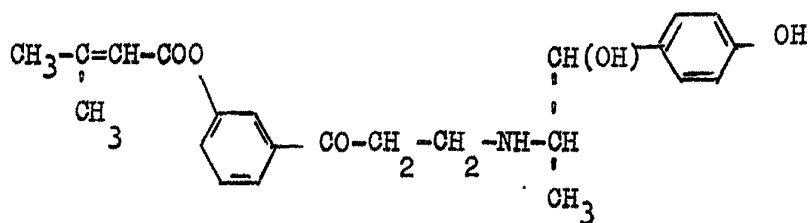
18 SEP.



385918

na

5



10

21,8 g (0,1 moles) de 3-beta,beta-dimetilacrililoiloxi-a
 cetofenona, 3 g de paraformaldehido y 20,5 g (0,1 mo-
 les) de clorhidrato de d,1-4-hidroxi-norefedrina son -
 15 puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas en
 100 ml de isopropanol, añadiéndose después de 1 hora -
 1,5 g más de paraformaldehido.

El disolvente es separado por destilación y
 el residuo es agitado con agua y éter. La sal de HCl,
 20 primero oleosa, solidifica y es recristalizada en iso-
 propanol. p. de f. 173-174°C.

Ejemplo 24.

beta-I-fenil-1-hidroxi-etil-(2)-amino7-3-

25

14.9.71

385918

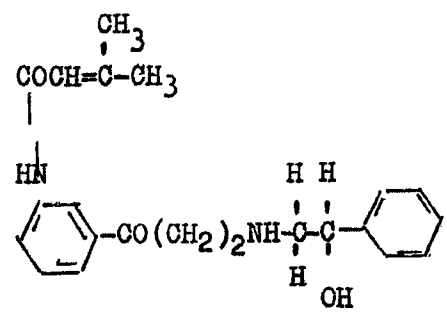
18 SEP.



385918

(beta,beta-dimetilacriloil-amino)-propiofenona

5



10

24 g (0,11 moles) de 3-(beta,beta-dimetilacriloilamino)-acetofenona, 17,4 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-fenil-1-hidroxi-etil(2)-amina y 3,6 g de paraformaldehido son calentados bajo reflujo durante 7 horas en 70 ml de isopropanol. Se amoniacaliza bajo enfriamiento con hielo, se diluye con agua y se recoge la base en éter. Después del secado de la fase etérea, se mezcla ésta con bencina. La base cristaliza en forma pura. A partir de etanol se precipita el fumarato, p. de f. 174°C.

15

20

Ejemplo 25.

beta- \int I-para-clorofenil-1-hidroxi-propil-(2)-amino \int -3-(beta,beta-dimetilacriloilamino)-propio-

25

14.9.71

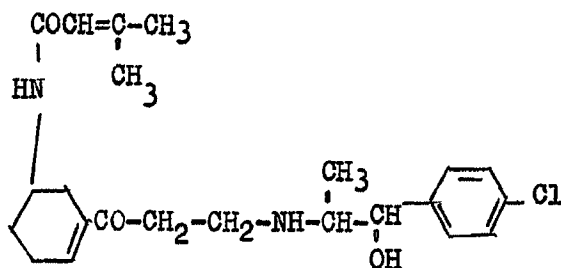
18 SEP



385918

fenona

5



10

15

22 g (0,1 moles) de 3-(beta,beta-dimetilacriloilamino)-acetofenona, 21 g (0,1 moles) de clorhidrato de paracloro-norefedrina y 3,9 g (0,13 moles) de paraformaldehido son calentados bajo reflujo durante 6 horas en 70 ml de isopropanol. Bajo enfriamiento con hielo, se pone en libertad con NH₄OH la base. Esta es recristalizada en éter. A continuación se precipita la sal de HCl en etanol/éter. p. de f. 156-158°C.

20

Ejemplo 26.

beta-1-(para-fluorofenil)-1-hidroxi-propil-(2)-amino-7-3-(beta,beta-dimetilacriloilamino)-propiofe

25

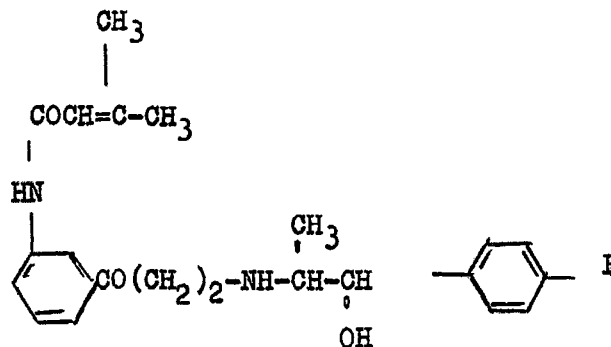
14.9.71



385918

nona

5



10

18 g (0,09 moles) de clorhidrato de 1-(para-fluorofenil)-1-hidroxi-propil-2-amina, 22 g (0,1 moles) de 3-(beta,beta-dimetilacrililoilamino)-acetofenona y 3,6 g de paraformaldehido son calentados bajo reflujo durante 6 horas en 70 ml de isopropanol. Después de esto el disolvente es separado por destilación. El residuo es recogido en 300 ml de acetona, después de lo cual se separa por cristalización el compuesto. La sal de HCl es purificada pasando por la base. Se recristaliza el clorhidrato en etanol/éter. p. de f. 166°C.

15

20

Ejemplo 27.

beta- [1-(para-metilfenil)-1-hidroxi-propil-(2)-amino]-3-(beta,beta-dimetilacrililoilamino)-

25

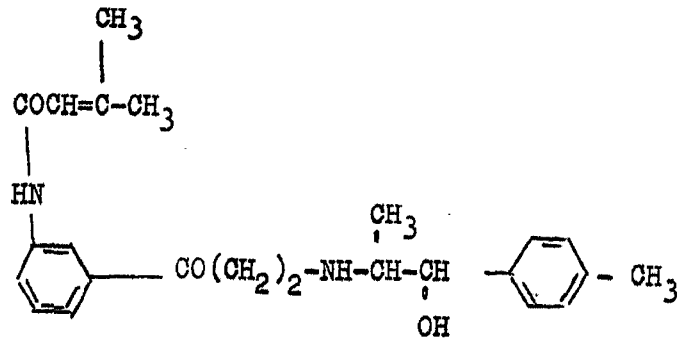
14.9.71



385918

própiofenona

5



10

15

20

25

20,5 g (0,1 moles) de clorhidrato de para-metil-norefedrina, 22 g (0,1 moles) de 3-(beta,beta-dimetilacrilolilamino)-acetofenona, 3,9 g (0,13 moles) de para-formaldehído y 70 ml de isopropanol son calentados bajo reflujo conjuntamente durante 6 horas. El disolvente es separado por destilación a continuación y el residuo es recogido en 300 ml de acetona. El compuesto se separa por cristalización en forma impurificada. Bajo enfriamiento con hielo, se pone en libertad la base con amoníaco acuoso y se la deja cristalizar en éter. A partir de acetona, con ácido clorhídrico isopropanólico se precipita el clorhidrato, que se separa por cristalización en forma pura. p. de f. 136°C.

Ejemplo 28.

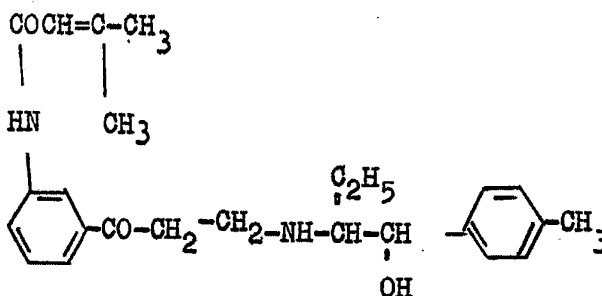
18 SEP. 1971



385918

beta-[1-(para-metilfenil)-1-hidroxi-butyl-2-amino]-3-(beta,beta-dimetil-acriloilamino)-propiofenona

5



10

15

20

25

24 g (0,11 moles) de 3-(beta,beta-dimetilacriloilamino)-acetofenona, 21,5 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-(para-metilfenil)-1-hidroxi-butyl-(2)-amina y 3,6 g (0,2 moles) + 1,5 g (0,05 moles) de paraformaldehido son calentados bajo reflujo durante 6 horas a pH 5 en 70 ml de isopropanol. Después de esto, se separa el disolvente por destilación y se recoge el residuo en acetona. A partir de la solución cristaliza el compuesto. Este es recristalizado dos veces en metanol/acetona. p. de f. 184-186°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el día 18 de Diciembre de 1.969, ba-

14.9.71

385918

18 SEP 1971

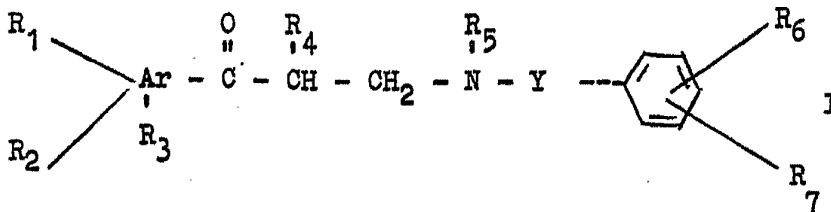


jo el Número A 11 787/69, V/12 e2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- 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 para la preparación de -- nuevos acilderivados de bis-arilalcohol-aminas sustituidas de la fórmula general



14.9.71

hgi

385918



en que Ar es un radical fenilo o naftilo, Y significa un grupo alcohileno eventualmente sustituido a base - de 1 a 4 átomos de carbono; R₁ significa un grupo aciloxi, aciloxialcoxi, acilamino o acilalcoholamino $\overline{\text{N}}$ (alcohol)(acilo) $\overline{\text{N}}$; R₄ significa hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular, R₅ significa hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo acilo y R₂, R₃, R₆ y R₇, que son iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxil, alcoxi de bajo peso molecular, aciloxi, amino, alcoholamino, dialcoholamino, acilamino, nitro, alcoholo de bajo peso molecular halógenoalcoholo de bajo peso molecular, tal como por ejemplo trifluorometilo y grupos alcoholitico de bajo peso molecular y en que los grupos acilo se derivan de ácidos grasos con 2 a 10 átomos de carbono saturados o insaturados, de cadena recta o ramificada, eventualmente sustituidos por átomos de halógeno, grupos hidroxil, grupos hidroxil acilados, grupos oxo, grupos alcoxi de bajo peso molecular o radicales fenilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo también por grupos alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono, grupos alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbono, grupos hidroxil así como átomos de halógeno, de ácidos benzoicos eventualmente sustituidos una o varias veces por átomos de halógeno, grupos hi-

14.9.71

- 38 -

ref.

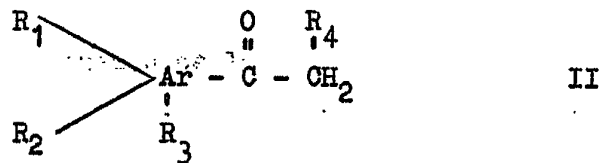
18 SEP



385918

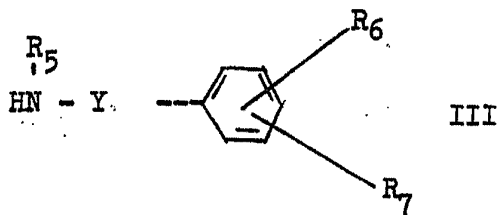
droxi, grupos hidroxil acilados, grupos alcohol de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular o de semiésteres alifáticos de bajo peso molecular del ácido carbónico o del fenilsemiéster de ácido carbónico, así como de sus sales, sus isómeros ópticamente activos o diastereoisómeros, caracterizado porque, de manera de por sí conocida: se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

10



con un compuesto de la fórmula general

15



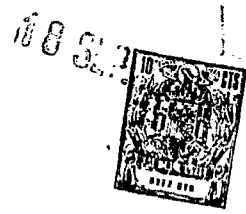
en que los símbolos Ar, Y, así como R₁ hasta R₇ tienen los significados arriba indicados, con formaldehído o sustancias que suministran formaldehído; y eventualmente en los compuestos obtenidos se reducen uno o varios grupos oxo a grupos hidroxil y/o eventualmente se acilan otros grupos oxil o amino.

25

14.9.71

- 39 -

[Handwritten signature]



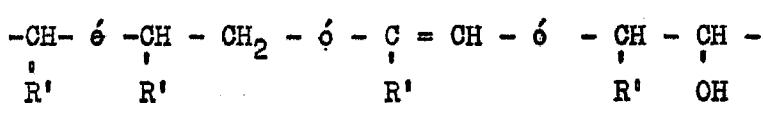
385918

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforman los compuestos en sus sales por adición de ácido.

5 3.- Procedimiento según una o varias de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se desdoblan compuestos que están presentes en forma de racematos, de acuerdo con métodos conocidos, en los isómeros ópticamente activos o estereoisómeros.

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

15 5.- Procedimiento para la preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque Ar es un radical fenilo o naftilo, Y es la agrupación



20 en que R' significa hidrógeno, metilo o etilo, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ significan hidrógeno, R₇ significa hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbono - especialmente con 1 hasta 2 átomos de carbono o un grupo alcohol de cadena recta o ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono, especialmente 1 hasta 4 átomos de -
25 carbono o un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, espe

14.9.71

hsp

385918

18 SEP



5 cialmente cloro o flúor, y R_1 es un grupo aciloxi, o acilamino o aciloxialcoxi, derivándose los grupos acilo de un ácido graso con 2 hasta 10 átomos de carbono, especialmente con 2 hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente con 2 hasta 5 átomos de carbono, saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, o del ácido cinámico.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque R_1 es un grupo acilamino, en que el grupo acilo se deriva de un semiéster alifático del ácido carbónico cuyo grupo alcoholilo consiste en 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque R_1 es un grupo aciloxi o acilamino, cuyo grupo acilo se deriva del ácido cinámico o del ácido alfa-metil-cinámico o alfa-etil-cinámico, que está sustituido por un grupo alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, o un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente el grupo metoxi, o un átomo de halógeno, especialmente cloro o flúor, o el grupo hidroxilo.

20 8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque R_1 es un grupo acilamino, que se deriva del fenilsemiéster de ácido carbónico.

14.9.71

- 41 -

14/9

18 SEP.



385918

9.- Procedimiento para la preparación de nuevos acil derivados de bis-arilalcohilaminas sustituidas.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 18 SEP. 1971

P.A.

Alberto de *[Handwritten Signature]*
Por Poder

14.9.71/RTA.-

[Handwritten mark]