



27 MAY

401724

P.- 50.666

Pos-27745
Sumitomo

MEMORIA DESCRIPTIVA

Incl. Cl. C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

entidad japonesa

establecida en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA AMINOFENILCETO-
NA"

(Clase Internacional C07d)

=====

20.5.72.

401724

27



La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminofenilcetona útiles como medicamentos y productos intermedios para medicamentos y a procedimientos para la producción de los mismos.

5

Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados de aminofenilcetona, que tienen excelentes actividades sobre el sistema nervioso central o autónomo y son productos intermedios importantes para producir drogas psicótropas, y a procedimientos ventajosos para la producción de los mismos.

10

Los inventores de la presente solicitud encontraron que pueden prepararse mediante procedimientos nuevos o de tipo conocido, nuevos derivados de aminofenilcetona que tienen acción anti-ansiolítica, antipsicótica, antiemocional, anticolvulsiva, antipsicótica, sedante, analgésica o antihipertensora.

15

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de aminofenilcetona activos sobre el sistema nervioso central o autónomo.

20

Otro objeto es proporcionar procedimientos para producir dichos derivados de aminofenilcetona.

Otro objeto adicional es proporcionar una composición farmacéutica y el uso de dichos derivados de aminofenilcetona.

25

20.5.72.

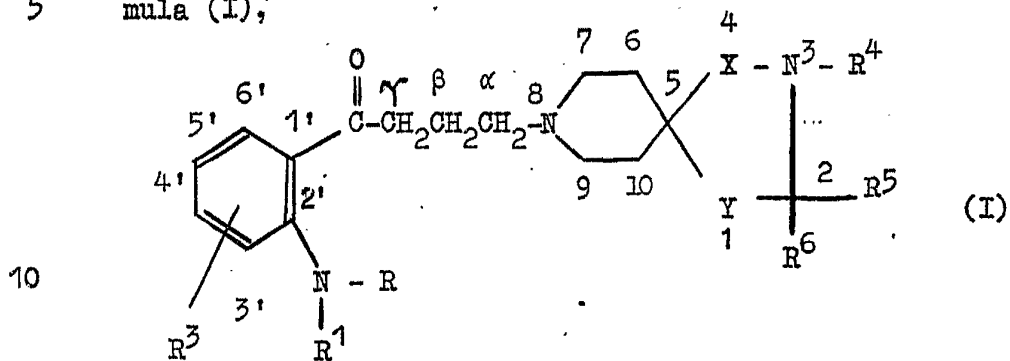
401724

27



Otros objetos y méritos de la invención serán evidentes de la descripción siguiente.

La presente invención proporciona nuevos derivados de aminofenilcetona representados por la fórmula (I);



en la que

R^1 es hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 o arilo;

15 R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula, $-COR^2$ (en donde R^2 es hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 , o arilo);

R^3 es hidrógeno, halógeno, alcoholo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 o trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 o alcanilo de C_1-C_4 ;

20 X es carbonilo o metileno;

Y es oxígeno o un grupo que tiene la fórmula $-N-$ (en

donde R^5 es alcoholo de C_1-C_4 o arilo); y

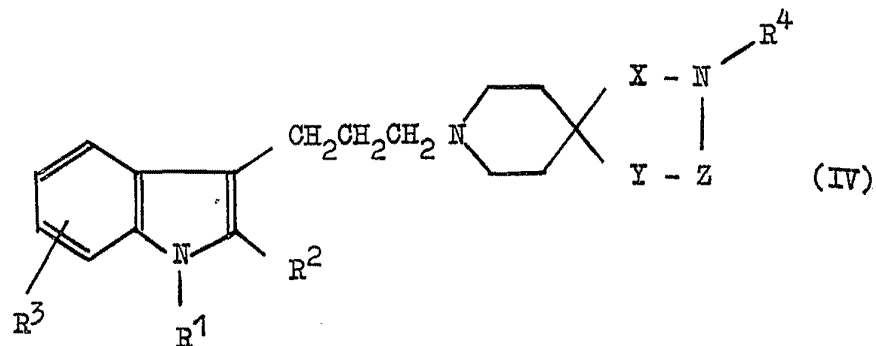
Z es un grupo que tiene la fórmula, $-C-$ (en donde R^6

25
20.5.72.



y R^7 son cada uno hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 , arilo o aralcoholo y R^6 y R^7 pueden formar alcoholeno bivalente de C_2-C_5) y sus sales de adición de ácido.

En la fórmula general anterior (I), la expresión "halógeno" incluye cloro, bromo, yodo y flúor. La expresión "alcoholo de $C_1 - C_4$ " o "alcoxi de C_1-C_4 " incluye grupos alcoholo o alcoxi tanto de cadena normal como de cadena ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y semejantes. La expresión "arilo" incluye, preferiblemente, fenilo o fenilo sustituido. Los sustituyentes pueden ser halógeno, alcoholo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , trifluorometilo y semejantes. La expresión "aralcoholo" incluye, por ejemplo, bencilo opcionalmente sustituido, fenetilo y semejantes. La expresión "alcanoilo de C_1-C_4 " incluye, por ejemplo, acetilo, propionilo y semejantes. La presente invención proporciona también nuevos derivados de indol de fórmula (IV)



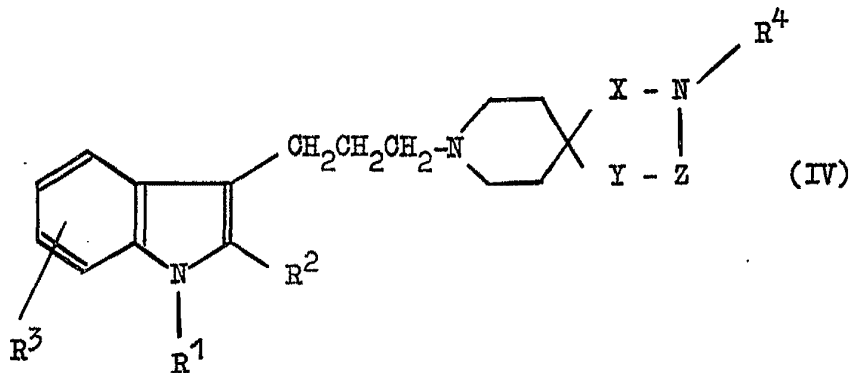
20.5.72.

401724



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y sus sales de adición de ácido, que son útiles como productos intermedios en la presente invención y tienen acción sobre el sistema nervioso central o periférico, y procedimientos para la producción de los mismos.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir derivados de aminofenilcetona representados mediante la fórmula (I) o sus sales de adición de ácido, que comprende hacer reaccionar un compuesto de indol de fórmula (IV),

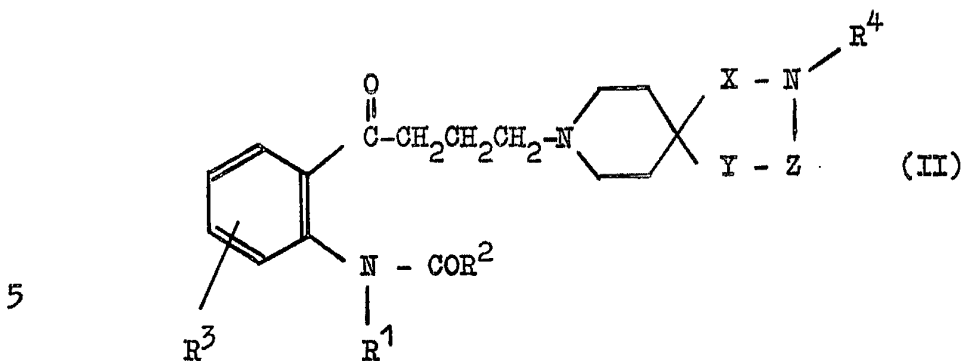


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, o una de sus sales de adición de ácido, con un agente oxidante, para producir un compuesto de fórmula (II),

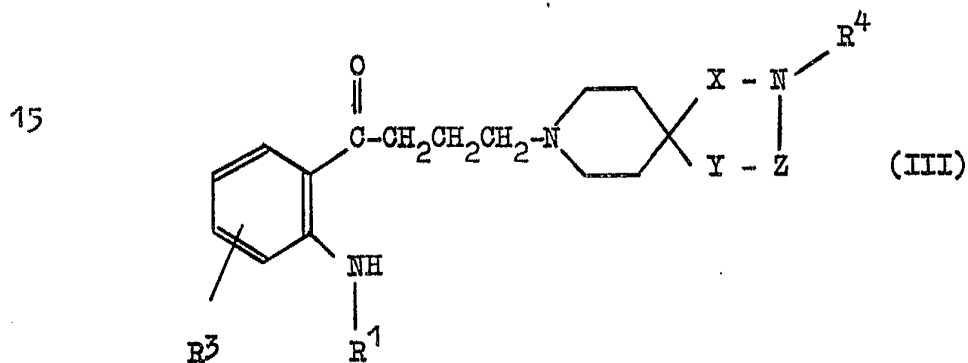
20.5.72.

401724

27



10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados que se indican anteriormente, y, si es necesario, hidrolizar el compuesto resultante de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (III),



en la que R^1 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Según la presente invención, los derivados de aminofenilcetona objeto de la misma, de fórmula (I) pueden prepararse mediante el procedimiento que se muestra

25

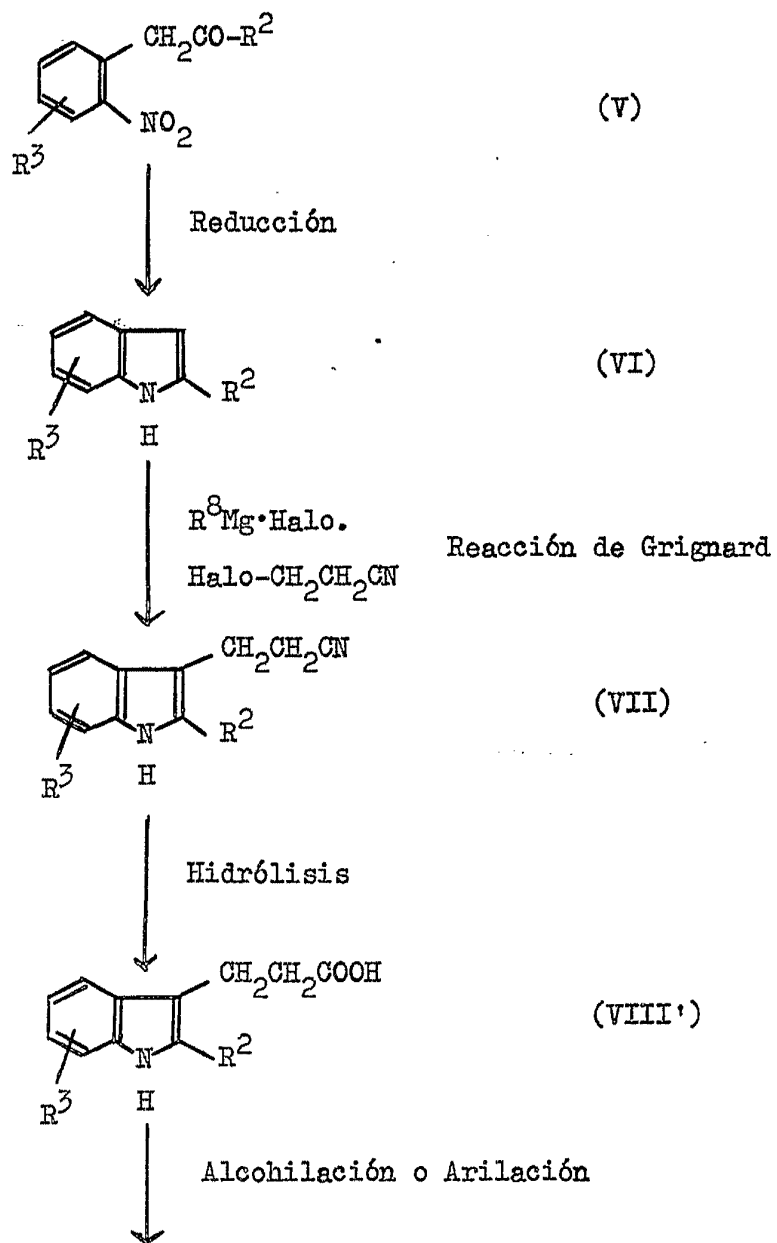
20.5.72.

401724

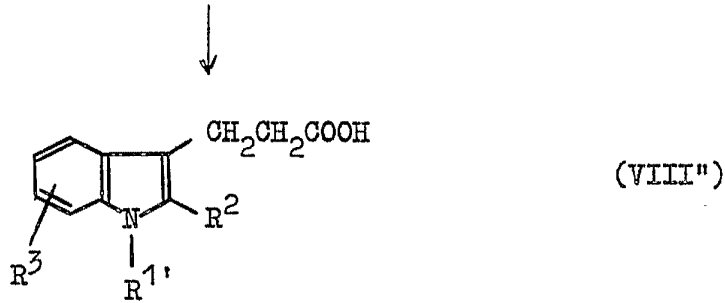
27 MAY 1966

tra en el esquema de síntesis siguiente:

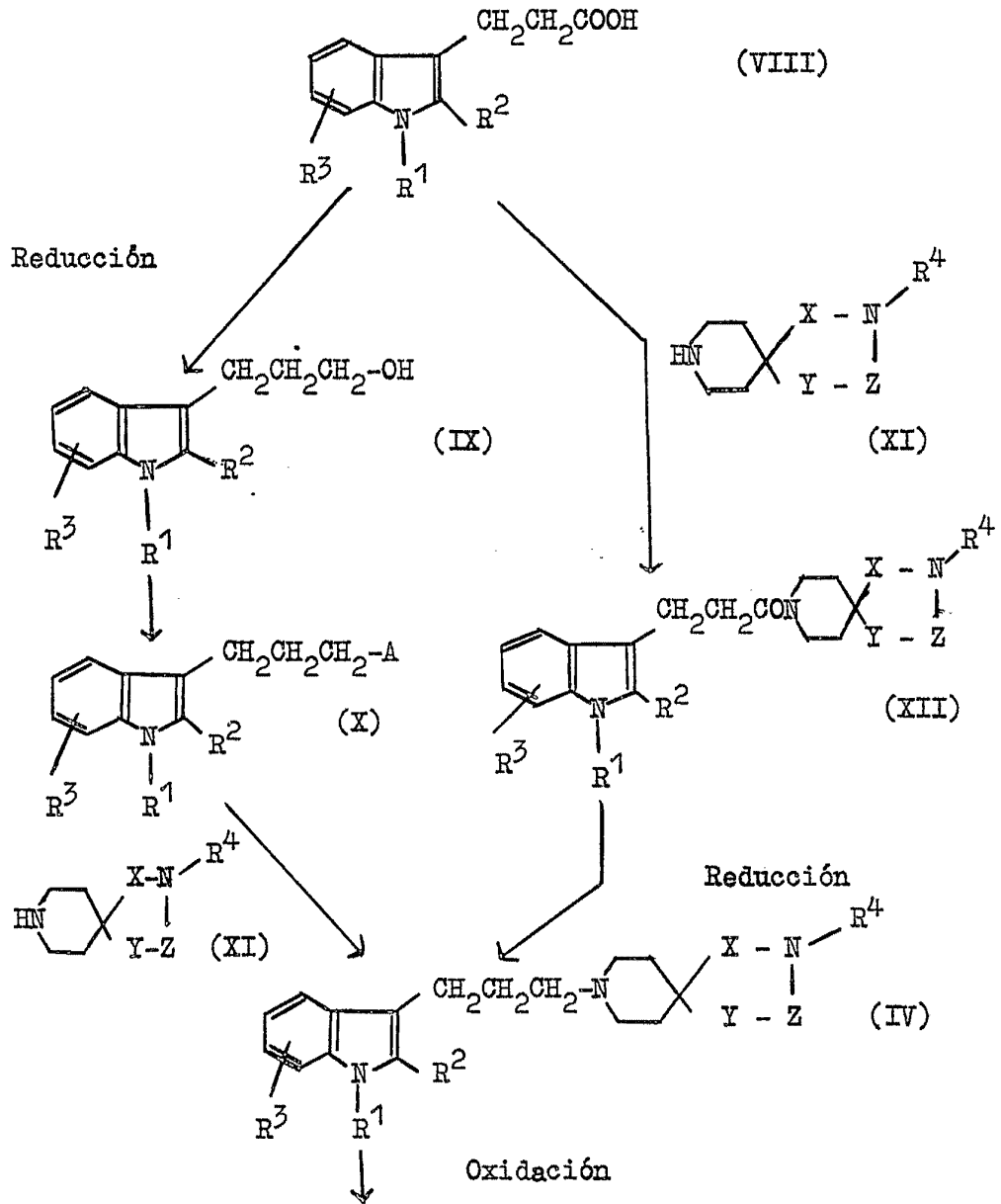
Esquema (A)



20.5.72.

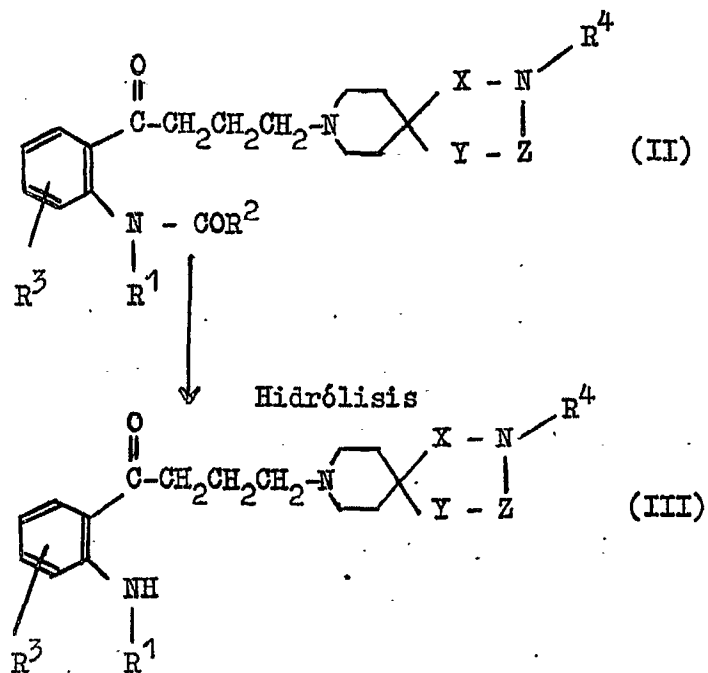


Esquema (B)



401724

27



en donde $R^{1'}$ es alcoholo de C_1-C_4 o arilo; R^8 es alcoholo de C_1-C_3 ; Halo. es halógeno; A es halógeno, grupo alcohol sulfoniloxi o arilsulfoniloxi, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El derivado del ácido β -(3-indolil)propiónico de fórmula (VIII) utilizado como intermedio en la presente invención, puede prepararse a partir de un derivado de o-nitrobencilcetona de fórmula (V) mediante el procedimiento mostrado en el esquema (A), que comprende reducir una o-nitrobencilcetona (V) a un derivado de indol de fórmula (VI), convertir el indol (VI) en su reac-

20.5.72.

401724

27



tivo de Grignard mediante una reacción del mismo con un haluro de alcoholmagnesio (representado por $R^8Mg.Halo.$), hacer reaccionar el reactivo de Grignard resultante con β -halógenopropionitrilo para producir un derivado de β -(3-indolil)propionitrilo de fórmula (VII), hidrolizar el β -(3-indolil)propionitrilo (VII) resultante al compuesto objeto, de fórmula (VIII'), y, si es necesario, alcoholar o arilar el compuesto (VIII') para obtener el compuesto objeto, de fórmula (VIII").

10 El sustituyente $R^{1'}$ en el compuesto de fórmula (VIII") puede introducirse también mediante alcoholación o arilación del compuesto (VI) o (VII).

15 La reducción, la primera etapa del procedimiento, se lleva a cabo en un disolvente orgánico o inorgánico adecuado, utilizando diversos agentes reductores. Ejemplos de los agentes reductores preferibles incluyen por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, níquel, platino, etc, y un metal tal como hierro, zinc, estaño, o una de sus sales, en medio ácido. La reducción se lleva a cabo con facilidad a una temperatura comprendida entre 10°C y el punto de ebullición del disolvente, y se obtiene el compuesto objeto (VI) en general con un rendimiento elevado.

25 La reacción de Grignard, la siguiente etapa del procedimiento, se lleva a cabo con facilidad según 20.5.72.

401724

27



los procedimientos convencionales de la reacción general de Grignard. El reactivo de Grignard del indol antes mencionado (VI) puede prepararse mediante uno de los métodos bien conocidos en la técnica y la reacción de Grignard se
5 lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, dioxano, anisol, benceno, tolueno, etc, a una temperatura comprendida entre -100°C y el punto de ebullición del disolvente. Después de hidrolizar el producto que resulta, puede ais
10 larse el compuesto objeto (VII), en general con buen rendimiento, que también puede emplearse en la etapa de hidrólisis subsiguiente sin purificación.

La hidrólisis del compuesto (VII) puede llevarse a cabo en condiciones ácidas o alcalinas, según
15 los procedimientos habituales de hidrólisis, y el ácido β -(3-indolil)propiónico (VIII') objeto, se obtiene en general con rendimiento elevado.

La N^1 -alcoholación o N^1 -arilación de los compuestos de indol (VIII'), (VI) o (VII) se lleva a ca
20 bo con un agente de alcoholación o arilación adecuado tal como, por ejemplo, haluro de alcoholo, haluro de arilo, sulfato de dialcoholo, p-toluensulfonato de alcoholo, etc., en presencia de un agente básico o de un agente de condensación tal como, por ejemplo, amiduro só
25 dico, amiduro potásico, hidruro sódico, hidróxido sódico,

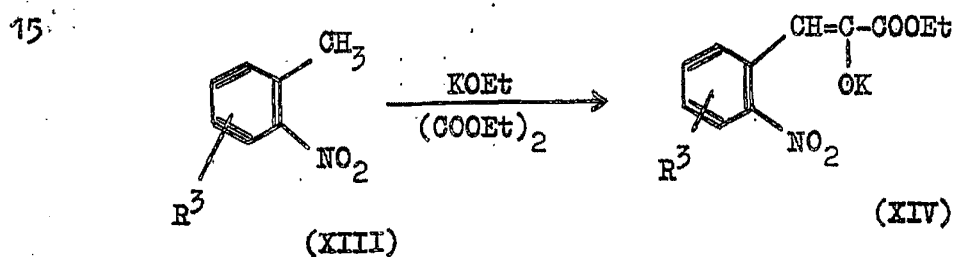
20.5.72.

401724

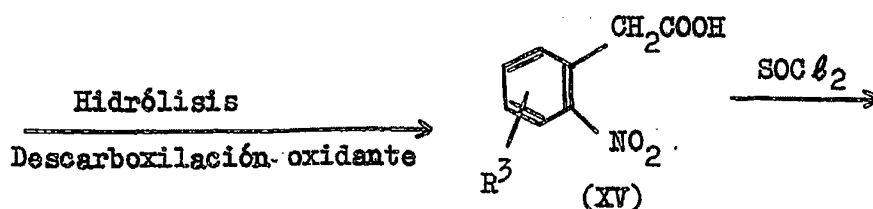


carbonato sódico, carbonato potásico, alcohol litio, fenil litio, cianuro cuproso, etc. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente adecuado tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, dimetilformamida, alcoholes, amoníaco líquido y semejantes, a una temperatura comprendida entre 0°C y 140°C, y el compuesto objeto se obtiene generalmente con rendimiento elevado.

Las o-nitrobencilcetonas de fórmula (V), que son los materiales de partida utilizados en el procedimiento presente, se preparan con facilidad partiendo de compuestos fácilmente disponibles. El esquema de reacción siguiente muestra uno de los ejemplos:

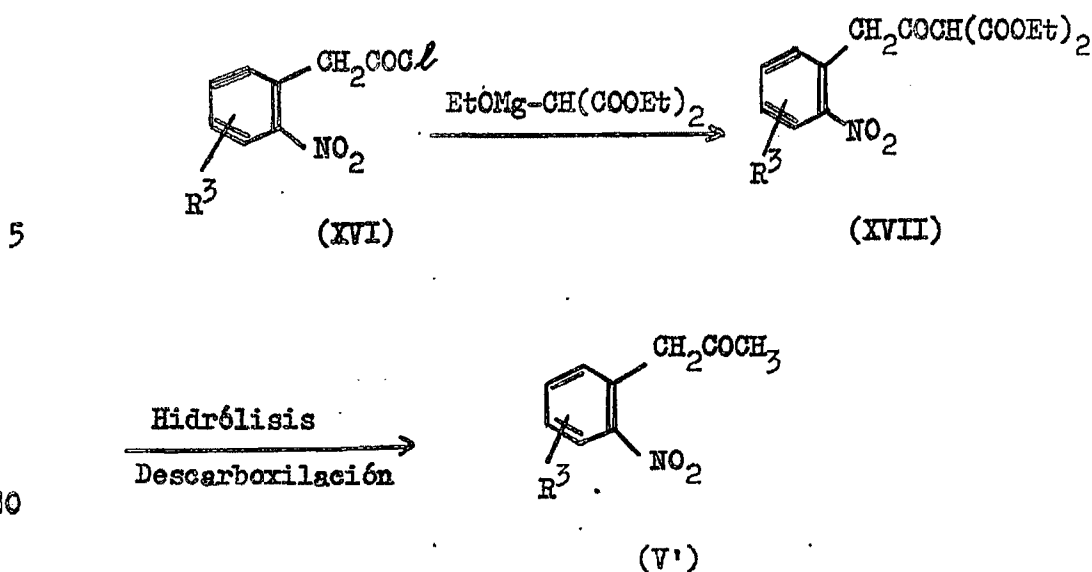


20



25

401724 27



en donde R^3 tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 El derivado de 3-(γ -piperidinopropil)indol de fórmula (IV), que se emplea como intermedio en la presente invención, se prepara a partir de un derivado del ácido β -(3-indolil)propiónico (VIII) mediante los dos caminos mostrados en el esquema (B).

20 Primeramente, se reduce el compuesto (VIII) a un derivado de alcohol (IX), y se convierte en su haluro o sulfonato de fórmula (X), y finalmente una reacción del compuesto (X) con un derivado de piperidina (XI) conduce al compuesto objeto (IV).

25
20.5.72.

La reducción se efectúa en un disolvente

401724

27



orgánico adecuado tal como, por ejemplo, éter dietílico, éter di-n-butílico, tetrahydrofurano, dioxano, metilal, N-etilmorfolina, benceno, tolueno, etc, utilizando hidru-
ro de litio y aluminio como agente reductor, y el deriva-
do alcohólico objeto (IX) se obtiene con facilidad con al
to rendimiento.

La conversión del derivado alcohólico (IX) al compuesto (X) se lleva a cabo mediante un método cono-
cido en la técnica, por ejemplo, mediante la acción de
tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, óxicloru-
ro de fósforo, etc. en un disolvente orgánico adecuado,
por la acción de cloruro de alcohol sulfonilo o cloruro
de aril sulfonilo en piridina, o por acción de tetrahalu-
ro de trifenilfosfina-carbono o dihaluro de trifenilfos-
fina. El derivado de haluro se obtiene también a partir
del derivado de sulfonato mediante la acción de haluro
de litio, haluro de sodio, haluro de calcio, haluro de
magnesio, etc.

La reacción de condensación del compuesto (X) con un derivado de piperidina (XI) puede llevarse a
cabo en un disolvente inerte adecuado tal como dimetil-
formamida, dimetilsulfóxido, un hidrocarburo aromático,
por ejemplo, benceno, tolueno o xileno, un alcohol infe-
rior, por ejemplo etanol, propanol o butanol, una alcan-
na inferior, por ejemplo acetona, metiletiletona o meti-

25
20.5.72.

401724

27



lisobutilcetona, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo dicloroetano o cloroformo, un éter, por ejemplo éter dietílico, éter di-n-butílico, tetrahidrofurano o dioxano, o un éster, por ejemplo acetato de etilo o acetato de butilo. En ciertos casos la reacción puede acelerarse provechosamente mediante temperaturas elevadas y preferiblemente mediante el uso de un agente básico o de un agente de condensación. Así pues, los derivados de 3-(γ -piperidinopropil)indol objeto (IV) se obtienen generalmente con un rendimiento global elevado.

El presente compuesto de fórmula (IV), en que X es metileno, puede prepararse también a partir de un ácido β -(3-indolil)propiónico (VIII) mediante una reacción del mismo con una piperidina (XI) seguida de reducción.

El compuesto de fórmula (XII) se prepara haciendo reaccionar un compuesto (VIII) o uno de sus derivados funcionalmente activo con una piperidina (XI). Dichos derivados funcionalmente activos son, por ejemplo, haluro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto, éster p-nitrofenílico y semejantes, y el anhídrido de ácido mixto antes citado incluye uno preparado tratando el compuesto (VIII) con cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo o semejante. En la mayoría de los casos la reacción se lleva a cabo preferiblemente en pre-

25
20.5.72.

401724



sencia de un agente básico o de un agente de condensación tal como trietilamina, piridina, carbonato sódico, dicitclohexilcarbodiimida, etc, en un disolvente orgánico adecuado.

5 El compuesto de fórmula (XII) así obtenido se convierte en el compuesto objeto (IV) mediante reducción. Aún cuando en la reducción pueden emplearse diversos agentes reductores, es especialmente preferible utilizar haluros metálicos tales como el hidruro de litio y aluminio en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, etc.

10 El compuesto de 3-(γ -piperidinopropil)indol de fórmula (IV) así obtenido, puede convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido, inorgánico u orgánico, mediante procedimientos conocidos en la técnica.

15 Mediante el procedimiento antes mencionado, se sintetizan con facilidad los derivados de 3-(γ -piperidinopropil)indol de fórmula (IV), con rendimiento global elevado, ejemplos de los cuales son los siguientes:

8-[γ -(2-Metil-3-indolil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decano

8-[γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decano

25
20.5.72.

401724



8- γ -(6-Flúor-3-indolil)propil-4-oxo-
-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(1-Etil-6-flúor-3-indolil)propil-
-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

5 8- γ -(1-Etil-2-metil-6-flúor-3-indolil)
propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(1-Fenil-2-metil-6-flúor-3-indolil)-
-propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

10 8- γ -(1,2-Dimetil-6-flúor-3-indolil)pro-
pil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil-
-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(6-Flúor-3-indolil)propil-1-fenil-
1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

15 8- γ -(1-Etil-2-metil-6-flúor-3-indolil)
propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decano

8- γ -(1,2-Dimetil-6-flúor-3-indolil)pro-
pil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decano

20 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil
-4-oxo-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil
-4-oxo-3-acetil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)pro-
pil-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil

25
20.5.72.

401724

27



- 3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-2-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 5 -2-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-1-isopropil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-1-p-tolil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 10 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-1-p-anisil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-1-p-clorofenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 15 -4-oxo-1-p-fluorofenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-5-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-metoxi-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 20 8- γ -(2-Metil-6-trifluorofenil-3-indolil)-
 -propil γ -4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano
 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil γ
- 25 -4-oxo-2,2-dimetil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

20.5.72.

401724



8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil-
-4-oxo-2-espirociclohexil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]deca-
no

5 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil-
-4-oxo-2-o-clorofenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil-
-4-oxo-2-p-clorofenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

10 8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil-
-4-oxo-2-bencil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Metil-6-flúor-3-indolil)propil-
-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(6-Flúor-3-indolil)propil-4-oxo-
2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

15 8- γ -(1-Etil-2-metil-6-flúor-3-indolil)-
-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(6-Flúor-3-indolil)propil-2-fenil-
1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(1,2-Dimetil-6-flúor-3-indolil)pro-
pil-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

20. Pueden prepararse aminofenilcetonas de fór-
mula (II) poniendo en contacto los 3- γ -piperidinopropil-
doles de fórmula (IV) antes obtenidos o una de sus sales
de adición de ácido, con un agente oxidante. En la reac-
ción oxidante de escisión, se prefiere utilizar un agente
oxidante tal como el ozono, peróxido de hidrógeno, ácido

25
20.5.72.

401724



perfórmico, ácido peracético, ácido perbenzóico, ácido crómico, permanganato potásico o peryodato sódico, aunque el agente oxidante de la presente invención no se limita a los puestos de ejemplo y pueden emplearse otros.

5 En general, la reacción tiene lugar fácilmente a temperatura ambiente, pero la temperatura puede ser más alta o más baja si es necesario para efectuar el control deseado de la reacción. El agente oxidante es preferiblemente ácido crómico u ozono. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. La elección de disolvente depende del agente oxidante empleado, y se selecciona del grupo que consta de agua, acetona, tetracloruro de carbono, cloroformo, ácido acético, ácido fórmico, ácido sulfúrico y semejantes. El agente oxidante se utiliza en cantidad estequiométrica o mayor. La temperatura de reacción varía según el agente oxidante empleado.

10

15

 Cuando la oxidación se efectúa utilizando ácido crómico en presencia de ácido acético, es preferible que el ácido crómico se emplee en el doble o triple de la cantidad equimolar y que la reacción se lleve a cabo a temperatura ambiente. Un derivado de 3-(γ -piperidinopropil)indol o una de sus sales de adición de ácido se disuelve o suspende en un disolvente y se añade un agente oxidante a la solución o suspensión, con agitación. En general la reacción termina dentro de unas 24 horas.

20

25

20.5.72.

401724

27



5 Cuando la oxidación se lleva a cabo utilizando ozono, la reacción se efectúa preferiblemente a temperatura ambiente. Un derivado de 3-(γ -piperidinopropil) indol o una de sus sales de adición de ácido se disuelve o suspende en un disolvente tal como ácido fórmico, ácido acético, tetracloruro de carbono o semejante y se hace burbujear oxígeno ozonizado en la solución o suspensión, con agitación.

10 El derivado de aminofenilcetona deseado (II) puede separarse de la mezcla de reacción en forma de crudo, mediante extracción o filtración con o sin neutralización previa. Si se desea el producto se purifica adicionalmente por recristalización en un disolvente adecuado tal como etanol, isopropanol o semejante, en la forma habitual.

15 El compuesto resultante de fórmula (II) puede hidrolizarse para obtener el compuesto desacilado correspondiente de fórmula (III). La hidrólisis se lleva a cabo en condiciones ácidas o alcalinas según los procedimientos habituales de hidrólisis.

20 El derivado de aminofenilcetona de fórmula (I) así obtenido puede convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido, inorgánico u orgánico, mediante un procedimiento conocido en la técnica. Estas sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales como

25
20.5.72.

401724

27



mo, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, citrato, lactato, maleato, malato, succinato, tartrato, cinamato, acetato, benzoato, gluconato, ascorbato y semejantes.

5

Según el método antes mencionado, pueden sintetizarse fácilmente las aminofenilcetonas siguientes:

8- γ -(2-Acetaminobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

10

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Etilamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

15

8- γ -(2-Benzoilamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Metilamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

20

8- γ -(2-N-Etilacetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

25

8- γ -(2-Etilamino-4-fluorobenzoil)pro-

20.5.72.

401724



5 pil7-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
8-γ-(2-Metilamino-4-fluorobenzoil)pro-

5 pil7-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano
8-γ-(2-N-Metilacetamino-4-fluoroben-
zoil)propil7-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-
no

8-γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil7-4-oxo-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca
no

10 8-γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil7-4-oxo-3-acetil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]de-
cano

15 8-γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil7-4-oxo-3-propanoil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]
decano

8-γ-(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil7
-4-oxo-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8-γ-(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil7
-4-oxo-3-acetil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

20 8-γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil7-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8-γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil7-3-acetil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8-γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil7-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

25
20.5.72.

401724

27 MAY 1972



8- γ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil-
-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-2-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-
5 no

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-2-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-metil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

10 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-n-propil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-isopropil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

15 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-n-butil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-p-tolil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-p-anisil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

20 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-p-clorofenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca-
no

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)pro-
pil-4-oxo-1-p-fluorofenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]deca

25 no
20.5.72.

401724

27



8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-1-p-fluorofenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-5-fluorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

5 8- γ -(2-Acetamino-4-clorobenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-metoxibenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

10 8- γ -(2-Acetamino-4-metilbenzoil)propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-trifluorometilbenzoil)-propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano

15 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2,2-dimetil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

20 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-espirociclohexil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-o-clorofenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

25 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-p-clorofenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano.
20.5.72.

401724



cano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-bencil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

5 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-2-espirociclohexil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

10 8- γ -(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil-2,2-dimetil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

15 8- γ -(2-Etilamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-N-Etilacetamino-4-fluorobenzoil)propil-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

20 8- γ -(2-Metilamino-4-fluorobenzoil)propil-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

8- γ -(2-N-Metilacetamino-4-fluorobenzoil)propil-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano

Las aminofenilcetonas de fórmula (I) o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tienen actividades potentes sobre el sistema nervioso cen

25
20.5.72.

27



401724

tral o autónomo.

La evaluación farmacológica ha demostrado que poseen una diversidad de acciones depresoras sobre el sistema nervioso central o autónomo. Algunos de los compuestos presentes son más eficaces sobre una respuesta condicionada de anulación en ratas que la cloropromazina. También poseen acción anti-apomorfínica y anti-metanfetamínica superior a la de la cloropromazina.

Si bien los compuestos de la presente invención tienen muchas acciones beneficiosas, apenas muestran síntomas tóxicos, y puede decirse con seguridad que estos compuestos son de gran valor en el uso práctico. Cada uno de los compuestos farmacéuticamente activos de la invención puede ser incorporado, por ejemplo en tabletas, como único ingrediente activo para la administración oral y puede ser bastante útil como medicamento anti-ansiolítico, antipsicótico, antiemocional, anticonvulsivo, antipsicótico o analgésico. Una tableta típica está constituida por; desde 1 a 2 por ciento de un aglutinante, por ejemplo tragacanto; desde 3 a 10 por ciento de un lubricante, por ejemplo talco; desde 0,25-1,0 por ciento de un lubricante tal como el estearato magnésico; una dosis promedia del ingrediente activo; y cantidad suficiente hasta el 100 por ciento de una sustancia de relleno, por ejemplo lactosa. La dosis habitual por vía oral es de 1-100 mg por día.

25
20.5.72.

40 1724

27



Se proporcionan los ejemplos siguientes para ilustrar el procedimiento de la presente invención con mayor detalle.

Ejemplo de referencia

- 5 (A) A una solución agitada de etilato potásico (preparado partiendo de 6,73 g de potasio y 57 ml de etanol anhidro) en 180 ml de éter anhidro, se añadió gota a gota 25,1 g de oxalato de dietilo a una temperatura inferior a 15°C. Una vez terminada la adición, se añadieron gota a
- 10 gota 23,3 g de 4-flúor-2-nitrotolueno, a una temperatura inferior a 20°C. Mientras se agitaba la mezcla de reacción durante 20 horas se separó la sal potásica del o-nitrofenilpiruvato de etilo, que se filtró y lavó con éter anhidro hasta que el filtrado llegó a ser incoloro. El
- 15 rendimiento en sal seca fue de 40 g.
- (B) Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente una mezcla de sal potásica de o-nitrofenilpiruvato de etilo (32,0 g), 30 ml de solución acuosa al 10% de hidróxido
- 20 acuoso y 150 ml de agua. Agitando fuertemente se añadieron a esta mezcla, gota a gota, 108 ml de solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno a una temperatura inferior a 15°C y luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante unas 20 horas. Después de filtrar las sustancias insolubles, se acidificó el filtrado con solución acuosa al 20% de ácido sulfúrico. El
- 25
- 20.5.72.

401724

27 MAY 1972

precipitado resultante se recogió obteniéndose 19,0 g de ácido 4-flúor-2-nitrofenilacético que fundía a 150°C.

(C) Después se agitó una mezcla de 16,0 g de ácido 4-flúor-2-nitrofenilacético y 25 ml de cloruro de tionilo durante 3 horas a temperatura ambiente y se calentó durante 4 horas a una temperatura de 50°C-60°C, evaporándose a presión reducida el cloruro de tionilo en exceso. Una vez eliminadas las sustancias volátiles mediante la adición de porciones de benceno (3 x 30 ml) y evaporación subsiguiente, se obtuvo en forma de residuo oleoso el cloruro de 4-flúor-2-nitrofenilacetilo.

A una solución agitada de etoxi-derivado de magnesio de malonato de dietilo, preparado partiendo de 2,92 g de magnesio, 14 ml de etanol anhidro y 19,2 g de malonato de dietilo, mediante un procedimiento convencional, en 15 ml de éter anhidro se añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido obtenido anteriormente en 25 ml de benceno anhidro a una temperatura de 30°C-35°C. Después de calentar a reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción, esta mezcla de reacción se descompuso por adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico a una temperatura inferior a 20°C. Una vez separada la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con porciones de éter. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se evaporó proporcionando un producto crudo de

25
20.5.72.

401724

27 MAY 1972

(4-flúor-2-nitrofenil)acetilmalonato de dietilo en forma de aceite.

(D) El (4-flúor-2-nitrofenil)acetilmalonato de dietilo antes obtenido se disolvió en una solución de 30 ml de ácido acético, 20 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calentó suavemente a reflujo hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. Después de enfriar, la mezcla de reacción se alcalinizó añadiendo una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad. Por recristalización del residuo solidificado en etanol acuoso, se obtuvo 4-flúor-2-nitrofenilacetona que fundía a 60^o-61^oC.

Ejemplo 1

Etapa 1

A una solución de 78,9 g de 4-flúor-2-nitrofenilacetona en 800 ml de ácido acético al 80% (Volumen/Volumen) se añadieron en porciones 140 g de polvo de zinc a una temperatura de 70^o-80^oC. Una vez terminada la adición se elevó la temperatura del baño a 85^o-90^oC y se continuó calentando durante una hora. La mezcla caliente se filtró y el exceso de zinc se lavó con un poco de etanol y éter. El filtrado se diluyó con 1 litro de agua obteniéndose el 6-flúor-2-metilindol, que fundía a 97^o - 99^oC.

25
20.5.72.

401724



Etapa 2

A una solución etérea agitada de yoduro de etilmagnesio, que se preparó a partir de 9,8 g de magnesio, 62,7 g de yoduro de etilo y 100 ml de éter anhidro, se añadió gota a gota una solución de 40,0 g de 6-flúor-2-metilindol en 130 ml de éter anhidro a una temperatura de 20-50°C. Una vez terminada la adición se calentó la mezcla a reflujo hasta que cesó el desprendimiento de etano. La mezcla resultante se enfrió a 50°C y se añadió a la misma gota a gota una solución de 24,5 g de β-cloropropionitrilo en 50 ml de éter anhidro, a una temperatura inferior a 50°C. Se elevó gradualmente la temperatura de la mezcla hasta el punto de ebullición del éter. Después, se continuó calentando a reflujo durante 4 horas, se decompuso el producto complejo precipitado mediante la adición de éter húmedo (50 ml), agua (50 ml) y ácido acético 2N (40 ml). Se separó la capa etérea, se lavó con agua y se concentró obteniéndose el β-(6-flúor-2-metilindolil)propionitrilo en forma de aceite crudo. I.R. $\nu_{C=N}$ 2230 cm^{-1} .

Etapa 3

Se calentó a reflujo una mezcla de 54,0 g de β-(6-flúor-2-metil-3-indolil)propionitrilo crudo y 500 ml de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico, hasta que cesó el desprendimiento de amoníaco. Después de que la mezcla fue enfriada, la sustancia insoluble, que era

20.5.72.

401724

27 MAY 1972



el 6-flúor-2-metilindol recuperado, se filtró y el filtrado se acidificó por adición lenta de ácido clorhídrico concentrado con agitación fuerte. El sólido separado se recogió por filtración y se secó obteniéndose el ácido β -(6-flúor-2-metil-3-indolil)propiónico, que fundía a 131° - 133°C.

Ejemplo 2

Etapa 1

A una solución agitada de ácido β -(6-flúor-2-metil-3-indolil)propiónico (11,06 g) y trietilamina (5,06 g) en 70 ml de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (5,43 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a una temperatura inferior a 5°C. Después de continuar agitando durante otros 10 minutos, la mezcla de reacción se añadió a una solución de 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano (11,57 g) en cloroformo (250 ml) a una temperatura inferior a 5°C. Después de continuar agitando durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó a fondo con agua, con una solución acuosa diluída de carbonato sódico y con una solución saturada de cloruro sódico. La evaporación del disolvente orgánico proporcionó 8- β -(6-flúor-2-metil-3-indolil)-propionil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano en forma de polvo cristalino que fundía a 100,0 - 105,0°C.

25
20.5.72.

401724

27



Etapa 2

A una mezcla agitada de 10,54 g de hidruro de litio y aluminio y 40 ml de éter anhidro se añadió gota a gota una solución de 16,0 g de 8- β -(6-flúor-2-metil-3-indolil)-propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro
5 $\left[4,5\right]$ decano en 220 ml de tetrahidrofurano anhidro, bajo reflujo suave. La agitación y el calentamiento a reflujo se continuaron durante otras 5 horas y la mezcla de reacción se trató gradualmente con una mezcla de agua y tetra
10 hidrofurano refrigerando con hielo. La mezcla resultante se secó por adición de sulfato sódico anhidro con agitación y se filtró. Se concentró el filtrado obteniéndose 8- γ -(6-flúor-2-metil-3-indolil)propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro
15 $\left[4,5\right]$ decano, en forma de polvo cristalino que fundía a 165,0 - 168,0°C.

Ejemplo 3

Etapa 1

A una mezcla agitada de 5,72 g de hidruro de litio y aluminio y 200 ml de éter anhidro se añadió gota a gota una solución de 22,1 g de ácido β -(6-flúor-2-metil-3-indolil)-propiónico en 200 ml de éter anhidro bajo reflujo suave. La agitación y el calentamiento a reflujo se continuaron durante 5 horas y a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una mezcla de agua y éter, refrigerando con hielo. La capa etérea se separó y se evaporó a se-
20
25
20.5.72.

401724

27



5 quedad. La destilación del aceite residual a presión reducida proporcionó 6-flúor-2-metil-3-(γ -hidroxipropil)indol que tenía un punto de ebullición de 180 $^{\circ}$ -190 $^{\circ}$ C (0,7 mm de Hg), y que se dejó en reposo hasta solidificación; punto de fusión 66,5 $^{\circ}$ -68,5 $^{\circ}$ C.

Etapas 2

10 A una solución agitada de 10,35 g de 6-flúor-2-metil-3-(γ -hidroxipropil)indol en 100 g de piridina se añadieron 19,0 g de cloruro de p-toluensulfonilo a una temperatura inferior a 30 $^{\circ}$ C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico diluido y se evaporó a presión reducida obteniéndose el 6-flúor-2-metil-3-(γ -p-toluensulfoniloxipropil)indol en forma de
15 aceite crudo.

20 El tosilato así obtenido se disolvió en dimetilformamida (150 ml) y se añadieron 10,5 g de cloruro de litio a una temperatura inferior a 40 $^{\circ}$ C con agitación. Después de continuar agitando durante varias horas, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó obteniéndose el 6-flúor-2-metil-3-(γ -cloropropil)indol, en forma de aceite; punto de ebullición 172 $^{\circ}$ - 176 $^{\circ}$ C (1,3 mm de Hg).

25
20.5.72.

401724

27



Etapa 3

Se calentó a una temperatura de 90° -
100°C durante 12 horas una mezcla agitada de 6-flúor-2-
metil-3-(γ -cloropropil)indol (11,28 g), 4-oxo-1-fenil-
5 1,3,8-triazaspiro[4,5]decano (11,57 g), carbonato sódico (5,3 g), yoduro potásico (0,2 g) y dimetilformamida (100 ml). La mezcla de reacción se vertió después en agua enfriada con hielo y el sólido que se separó se recogió por filtración y se recristalizó en etanol, proporcionando 8-[γ -(6-flúor-2-metil-3-indolil)-propil]-4-oxo-
10 1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano, que fundía a 210,0° - 213,0°C.

Ejemplo 4

A una solución de 4,0 g de 8-[γ -(6-flúor-
15 -2-metil-3-indolil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano en 60 ml de ácido acético se introdujo una corriente de oxígeno que contenía aproximadamente 3% de ozono a una temperatura de 15° hasta 20°C hasta que la solución, de color oscuro, se volvió clara. La
20 mezcla de reacción se diluyó con agua y se alcalinizó añadiendo lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico, agitando fuertemente, y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, obteniéndose 8-[γ -(2-acetamino-4-fluorobenzoil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-tria-
25
20.5.72.

401724

27



zaspino[4,5]decano.

Ejemplo 5

Mediante un procedimiento similar al de los ejemplos 2 6 3, se obtuvieron los compuestos siguientes:

5

8-[γ-(1-Etil-2-metil-6-fluoroindolil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspino[4,5]decano.

8-[γ-(2-Fenil-6-fluoroindolil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspino[4,5]decano.

10

8-[γ-(2-Metil-6-fluoroindolil)propil]-3-acetil-1-fenil-1,3,8-triazaspino[4,5]decano.

8-[γ-(6-Fluoroindolil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspino[4,5]decano.

15

8-[γ-(6-Fluoroindolil)propil]-1-fenil-1,3,8-triazaspino[4,5]decano.

8-[γ-(2-Metil-6-fluoroindolil)propil]-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspino[4,5]decano.

8-[γ-(2-Metil-6-fluoroindolil)propil]-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspino[4,5]decano.

20

Ejemplo 6

Mediante un procedimiento semejante al del Ejemplo 4 se obtuvieron los compuestos siguientes:

8-[γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)propil]-1-fenil-1,3,8-triazaspino[4,5]decano.

25

8-[γ-(2-N-Etilacetamino-4-fluorobenzoil)

20.5.72.



propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

8-[γ-(2-Benzoilamino-4-fluorobenzoil)]

propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

8-[γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)]pro-

5 pil-3-acetil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

8-[γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)]pro-

pil-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro [4,5]decano.

8-[γ-(2-Acetamino-4-fluorobenzoil)]pro-

pil-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano.

10 Ejemplo 7

Una solución de 2,25 g de 8-[γ-(2-aceta-
 mino-4-fluorobenzoil)]propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazas-
 piro[4,5]decano en 100 ml de etano se calentó a refluj-
 15 jo con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado durante una
 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el etanol se sepa-
 ró por destilación. El residuo se diluyó después con agua,
 se alcalinizó añadiendo una solución acuosa de hidróxido
 20 sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se
 lavó con agua y se concentró hasta sequedad. La recrista-
 lización del residuo dio el 8-[γ-(2-amino-4-fluoroben-
 zoil)]propil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

Ejemplo 8

Mediante un procedimiento semejante al del
 Ejemplo 6 se obtuvieron los compuestos siguientes:

8-[γ-(2-Amino-4-fluorobenzoil)]propil-1-

25
 23.6.73.

401724

20



fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

8-[χ -(2-Etilamino-4-fluorobenzoil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

5 8-[χ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil]-4-oxo-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano.

8-[χ -(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil]-2-fenil-1,3,8-oxadiazaspiro[4,5]decano.

8-[χ -(2-Metilamino-4-fluorobenzoil)propil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano.

10

La presente solicitud que corresponde a la presentada en el Japón, el 15 de Abril de 1971, bajo los Números 24373/71 y 24376/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

19

1.- Un procedimiento para producir una

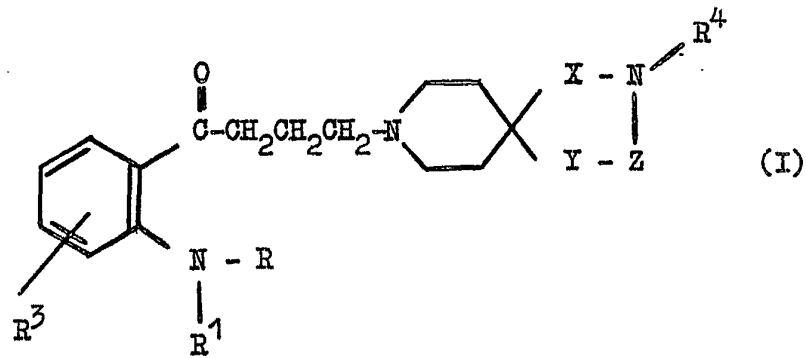
23.6.73.



401724



aminofenilcetona de fórmula



5 en la que R^1 es hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 o arilo;
 R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula, $-CO-R^2$
 (en donde R^2 es hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 o arilo);
 R^3 es hidrógeno, halógeno, alcoholo de C_1-C_4 , alcoxi de
 C_1-C_4 o trifluorometilo; R^4 es hidrógeno, alcoholo de
 C_1-C_4 o alcanilo de C_1-C_4 ; X es carbonilo o metileno;
 Y es oxígeno o un grupo que tiene la fórmula $-N-$ (en
 R^5

10 donde R^5 es alcoholo de C_1-C_4 o arilo); y Z es un grupo
 que tiene la fórmula $-C-$ (en donde R^6 y R^7 son cada
 R^6 R^7

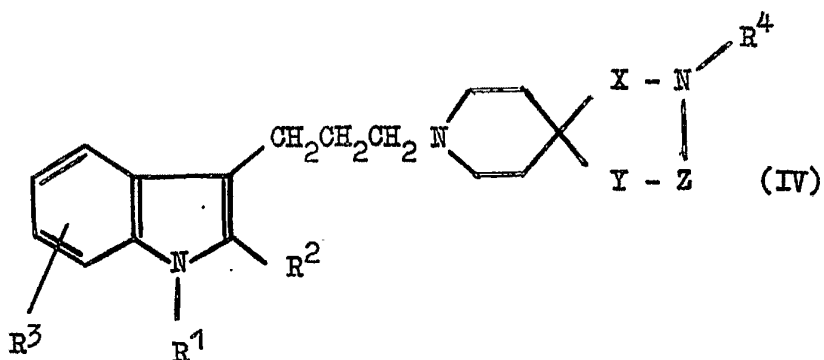
15 uno hidrógeno, alcoholo de C_1-C_4 , arilo o aralcoholo y
 R^6 y R^7 pueden formar alcoholeno bivalente de C_2-C_5) o
 una de sus sales de adición de ácido, que comprende po-
 ner en contacto un compuesto de fórmula,

20.5.72.

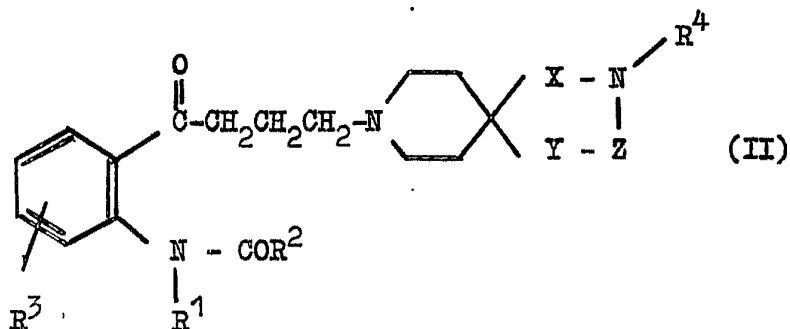


401724

27



en la que R^2 tiene el mismo significado antes indicado y R^1 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados anteriormente indicados, con un agente oxidante para obtener un compuesto de fórmula,



5

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y Z tienen los mismos significados anteriormente indicados, o una de sus sales de adición de ácido, y si se desea, hidrolizar el compuesto resultante.

10

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que Y es oxígeno o un grupo que tiene la

20.5.72.



401724



fórmula - N - , en donde R^{5'} es arilo.

R^{5'}

5 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que X es metileno.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª en el que dicho agente oxidante es ozono, peróxido de
hidrógeno, ácido perfórmico, ácido peracético, ácido cró-
mico, permanganato potásico o peryodato sódico.

10 5ª.- Un procedimiento para preparar una amino-
fenilcetona.

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

15 Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

- 1 AGO. 1974

Alberto de Elizaburu
Por escrito

