

411037



411037

P. 53.150.-

AHR Case 217

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.c. 22-9-75

Int. Cl.: <u>C07C//A61K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY INCORPORATED

entidad norteamericana

establecida en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia
23220, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-CICLOPRO-
PIL-1-FENIL-OMEGA-AMINO-1-ALCANOLES" (Clase Interna
cional C07c)

8.2.73

- 1 -

**POOR
QUALITY**

411037

10
53450



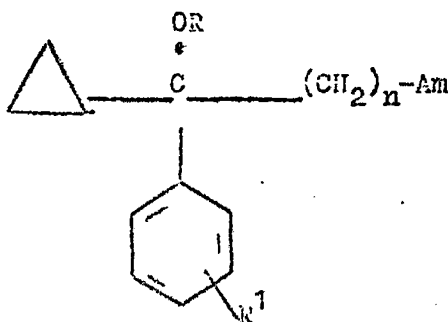
AHR-217

- 1 -

1-CICLOPROPIL-1-FENIL-OMEGA-AMINO-1-ALCANOLES Y SUS DERIVA-
DOS DE 1-ALQUILG-INFERIOR-ACILO

COMPENDIO DE LA DESCRIPCION

Se describe 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanoles y derivados de 1-alkilo inferior-acilo, novedosos, que tienen la fórmula:



411037

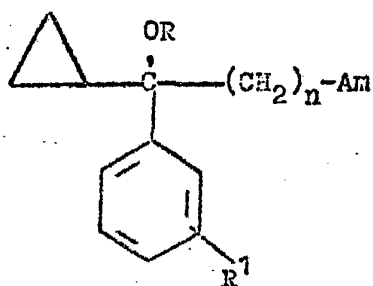


- 2 -

5 en donde Am es alquilamino inferior, dialquilamino inferior y piperidino; R es hidrógeno y alcanilo inferior, R¹ es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y trifluorometilo, y n es dos o tres. Los compuestos en donde R es hidrógeno tienen propiedades antidepresivas, y aquellos en donde R es alcanilo inferior tienen propiedades analgésicas.

10 La presente invención se refiere a alcoholes terciarios novedosos y sus derivados de alquilo inferior-acilo, y más particularmente se refiere a 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanoles y 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcaniloxi inferior-alcano, y a los métodos para preparar los y usarlos.

15 Los compuestos novedosos pueden ser representados por la fórmula:



Fórmula I

20

25 en donde Am es alquilamino inferior, dialquilamino inferior y piperidino, R es hidrógeno y alcanilo inferior; R¹ es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y fluo

411037



- 3 -

rometilo; n es dos y tres y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos novedosos de la invención, que tienen la fórmula I anterior en donde R es hidrógeno, están caracterizados generalmente por actividad farmacológica importante, y exhiben actividad sobre el sistema nervioso central. Más específicamente, se puede usar los presentes compuestos como antidepresivos.

10 La actividad de los compuestos fue determinada por su administración interperitoneal a ratones, y su efectividad para bloquear los efectos depresivos que son inducidos en ratones por la administración intravenosa de 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bh-benzo[a]quinolizina (tetrabenazina). El procedimiento usado fue una modificación de Englehardt, E. L y otros, J. Med. Chem. 11 (2) 15 325(1968). Los valores DE₅₀ de los compuestos se dan en el Cuadro I: los compuestos de los ejemplos 3, 5, 7 y 8 son los compuestos preferidos.

20 CUADRO I

<u>Ejemplo</u>	<u>DE₅₀ mg/kg. Intraperitoneal.</u>
1	10.0
2	12.5

411037



Continúa Cuadro I

	<u>Ejemplo</u>	<u>DE₅₀ mg/kg. Intraperi- toneal</u>
5	3	6.4
	4	7.8
	5	2.5
	6	12.0
	7	4.2
10	8	4.6
	10	7.7

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I anterior, en donde R es alcanilo inferior, han mostrado poseer propiedades analgésicas.

La actividad analgésica de los compuestos de 1-ciclopropil-1-alcanilo-1-fenil-omega-aminoalcano de esta invención, fue determinada mediante una modificación del método de Nilsen [Funderburk, W.H. y otros, Arch. Int. Pharmacodynamic 178, 446-456(1969)]. La dosis analgésica DE₅₀ administrada intraperitonealmente a ratones fue de 14.2 mg/kg para el compuesto preferido del Ejemplo 10.

Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos y útiles 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanoles y 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino

411037



- 5 -

-1-alcanoiloxi inferior-alcanos y métodos para prepararlos y usarlos. Otros objetos de la invención serán aparentes - para quien sea experto en el arte, y otros objetos más se harán posteriormente.

5 En la definición de símbolos de la fórmula I, y - donde quiera que aparezcan en esta descripción, los términos tienen los siguientes significados;

10 El término "alquilo inferior" se usa aquí e incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta 8 átomos de carbono, inclusive, y son ejemplificados por grupos tales como metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, butilo amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. "Alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alquilo inferior. El término "alcanoiloxi inferior" tiene la fórmula -O-C(O)-alquilo inferior.

15 El término "fenilo" se pretenda que incluya tanto el radical fenilo no sustituido como el radical fenilo monosustituido. Los monosustituyentes preferidos son los halógenos, los radicales alquilo inferior, los radicales alcoxi inferior y el radical trifluorometilo.

20 La invención contempla también las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de las bases de la fórmula I anterior, e incluye tanto las sales orgánicas como las inorgánicas, como se ejemplifican por las preparadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídri-

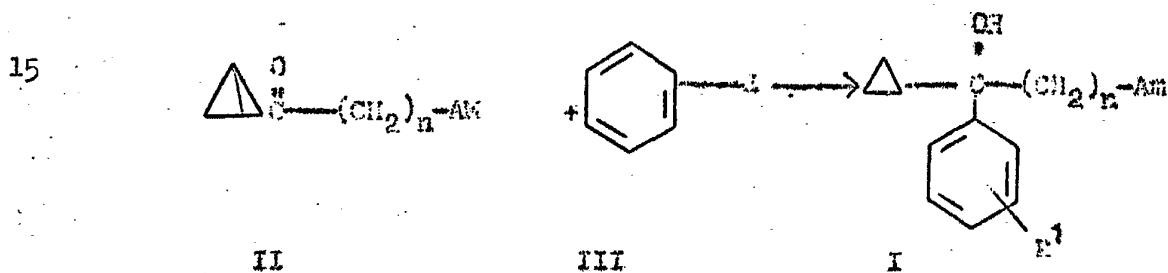
25



co, sulfúrico y sulfónico, y con ácidos orgánicos fuertes tales como ácidos fumárico, maléico, tartárico y oxálico. La sal ácida de adición preferida es el clorhidrato.

5 MODOS DE PREPARACION

Se puede obtener la preparación de 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcoholes (I) mezclando y haciendo reaccionar 1-ciclopropil-3-amino-1-propanonas (II) con los compuestos de Grignard fenílicos, apropiadamente sustituidos (III) y/o de fenil-litio (III'), y haciendo reaccionar la ciclopropilfenilcetona (IV) con halogenuro de omega-aminopropil magnesio (V). Las secuencias de reacción están ilustradas en lo siguiente:

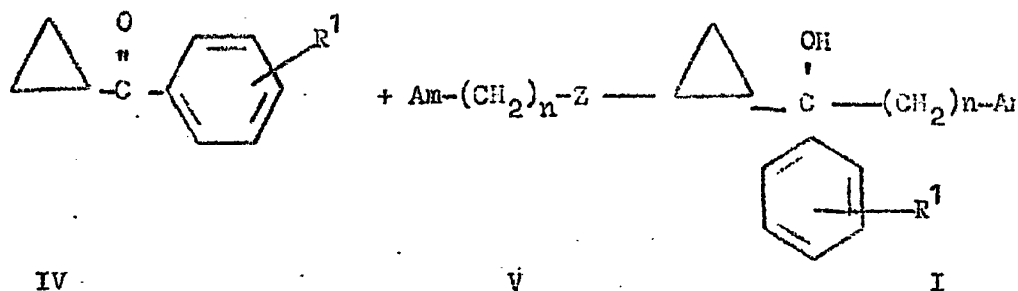


20 en donde Am, n y R¹ tienen los valores previamente asignados, y Z es halogenuro de Mg, y Li; y

411037



- 7 -



en donde Am y R¹ tienen los valores previamente asignados, Z es halogenuro de Mg y n es tres.

Un procedimiento general para la preparación de los 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-propanoles (I), mediante reacción con un compuesto de Grignard y/o fenil litio, se describe a continuación.

Se prepara un compuesto de Grignard fenílico, apropiadamente sustituido, o fenil-litio, en un solvente orgánico seco, por ejemplo, eter o tetrahidro furano, y el compuesto metaloorgánico se trata en frío, de preferencia a menos 20 °C. a -30°C, con 1-ciclopropil-3-amino-1-propanona. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se descompone cuidadosamente el complejo de reacción, utilizando una solución ácida acuosa diluida, tal como una solución de cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica que contiene el producto se trabaja mediante métodos conocidos en el arte. El producto, que usualmente es un aceite, se convierte a una sal ácida de adición adecuada.

411037



- 8 -

5 El procedimiento general para la preparación de 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanaloxi inferior-alcano es disolver el 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanol en un solvente adecuado, ilustrativamente cloroformo, que contiene un carbonato metálico tal como carbonato de potasio, y tratar la solución clorofórmica en frío (0°C) con un halogenuro de alcanoiloxi inferior apropiado. Después que se ha completado la reacción, se dividen los productos entre cloroformo y agua, y la fase clorofórmica que contiene el 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanoiloxi inferior alcano se separa y se trabaja mediante métodos conocidos en el arte. El producto oleoso es convertido a una sal ácida de adición apropiada.

10
15 Las preparaciones y ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención. Debe entenderse que de ninguna manera los ejemplos limitan el espíritu ni el alcance de la invención.

MATERIALES DE PARTIDA

20 Las 1-ciclopropil-3-amino-1-propanonas usadas como materiales de partida en la presente invención, fueron preparadas mediante la reacción de Mannich usando ciclopropilmetil cetona, paraformaldehído y una amina como se describe en la solicitud copendiente serie N° 144,634, presentada el 18 de -
25 Mayo de 1971. La preparación del 1-ciclorpropil-3-(N-metilace

411037



- 9 -

tamido)-1-(m-trifluorometilfenil)-1-propanol, se muestra en la Preparación 3.

Preparación 1

5 1-Ciclopropil--3-metilamino-1-propanona.

Se puso al reflujó una solución de 42.5 gramo (0.3 mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona en 200 ml de benceno, mientras se burbujeaba metilamina a través de la solución durante 8 horas. El espectro de resonancia magnética nuclear indicó una conversión de 90 por ciento a 1-ciclopropil-3-metilamino-1-propanona.

Preparación 2

15 1-Ciclopropil-3-(N-metilacetamido)-1-propanona.

Se enfrió una solución cruda de 1-ciclopropil-3-metilamino-1-propanona a 8-10°C, y se añadió 8.2 g. (0.06 mol) de carbonato de potasio, seguido por 50 gramo (0.5 mol) de anhídridoacético. Se agitó la mezcla hasta que se tibió a la temperatura ambiente. Se separó la capa bencénica, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró, y el aceite residual se destiló a 99-150°C. (0.1 mm). El destilado pesó 65 g. Se calculó que contenía 80 por ciento de 1-ciclopropil-

411037



- 10 -

-3-(N-metilacetamido)-1-propanona mediante espectro de resonancia magnética nuclear.

Preparación 3

5 1-Ciclopropil-3-(N-metilacetamido)-1-(m-trifluorometilfenil)-
1-propanol.

10 Una solución etérea de un reactivo de Grignard
preparado a partir de 50.0 g. (0.35 mol) de benzotrifluoruro
de 3-bromo, 400 ml de éter y 3.6 g. (0.354 mol) de magnesio
fue tratada a -20 a -30°C. con 12.5 g. (0.059 mol) de 1-ci-
clopropil-3-(N-metilacetamido)-1-propanona (se calculó que
contenía 80% de la propanona, mediante espectro de resonancia
magnética nuclear) en 100 ml de éter. Se tibió la mezcla
15 de reacción a la temperatura ambiente y se trató con
7.4 g(0.14 mol) de cloruro de amonio, seguido por 20 ml de
agua. Se separó la capa etérea, se concentró a un aceite
oscuro y se destiló a presión reducida. El rendimiento fue
de 6.2 g.; punto de ebullición 110-114°C/0.1 ml.

20

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-fenil-1-propanol

411037



- 11 -

Se preparó una solución etérea de fenillitio (0.2 mol) en una atmósfera de nitrógeno, usando 314 g. (0.2 mol) de bromobenceno, 2.8 g. (0.4 mol) de alambre de litio, y 60 ml de éter. Después de agitar durante la noche, se trató la mezcla agitada lentamente con 24.7 g (0.175 mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona a una temperatura inferior a -20°C. Después que se hubo añadido la mayoría de la cetona, se añadió 50 ml de éter para aumentar la fluidez. Se dejó tibia la mezcla agitada a la temperatura ambiente durante un período de 3 horas, y se vació sobre hielo. Se separó la capa etérea, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar 33 g. de un aceite. Se destiló al vacío el aceite, y la fracción principal destiló a 70-72°C/0.01 ml (23.5 g, 61%). El espectro de resonancia magnética nuclear de aceite fue consistente con la estructura propuesta. La cromatografía hace vapor y dió un solo máximo. Se convirtió 7 g. del aceite a la sal clorhidrato, que se recristalizó en isopropanol-éter isopropílico para dar 2.6 g. de la sal pura, que fundió a 157-159°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{22}ClNO$:

C, 65.73; H, 8.67; N, 5.48

Encontrado: C, 65.44; H, 8.46; N, 5.59

EJEMPLO 2

411037

10 FEB



- 12 -

Clorhidrato de 1-Ciclopropil-4-dimetilamino-1-fenil-1-butanol

Se preparó una solución en tetrahidrofurano de un reactivo de Crignard, a partir de 30.2 g. (0.66 mol) de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, 15.5 g (0.66 mol) de magnesio metálico y 200 ml de tetrahidrofurano, y se trató a gotas con una solución de 46 g. (0.32 mol) de ciclopropilfenilcetona en 100 ml. de tetrahidrofurano. Después que se completó la adición, se puso al reflujo la mezcla durante una hora, se enfrió y se trató con 300 ml de agua que contenía 33.7 g. (0.63 mol) de cloruro de amonio. Se filtró la mezcla y la capa tetrahidrofuránica se separó de la capa acuosa. Se extrajo la capa dos veces con porciones de 100 ml de éter, y los extractos fueron combinados con la capa de tetrahidrofurano. Se secó la solución sobre sulfato de magnesio y se concentró a un aceite. Se destiló el aceite crudo al vacío, y la fracción mayor se recogió a 90-96°C./0.14 mm; el destilado pesó 61 g. (83%). Una porción de la base fue convertida a la sal clorhidrato, que fundió a 153-155°C. después de recristalización en isopropanol-éter isopropílico.

Análisis calculado para $C_{15}H_{24}ClNO$:

C, 66.77; H, 8.97; N, 5.19

Encontrado: C, 66.75; H, 8.82; N, 5.19

BIENHE 3

411037



- 13 -

Clorhidrato de 1-Ciclopropil-3-dimetilamino-1-(3-clorofenil)-
-1-propanol.

5 Una solución etérea de un reactivo de Grignard, -
preparado a partir de 60 g. (0.3 mol) de 3-bromoclorobenceno
y 7.2 g. (0.3 mol) de magnesio en 500 ml de éter, fué trata-
da a -20 a -30°C, con una solución de 21 g. (0.15 mol) de 1-
ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona en 500 ml de éter. Se
dejó tibiaar la mezcla de reacción hasta la temperatura am-
10 biente , y luego se trató sucesivamente con 16 g. de cloruro
de amonio y 40 ml. de agua. Se decantó la capa etérea y se
trituró el residuo con varias porciones de éter. Se secó
las soluciones etéreas combinadas sobre sulfato de magnesio
y se concentró a un aceite. Se preparó la sal clorhidrato
15 y se recristalizó en isopropanol-éter isopropílico; la sal
fundió a 182-185°C, y pesó 11.5 g. (26.5%).

Análisis calculado para: $C_{14}H_{21}Cl_2NO$:

C, 57.94; H, 7.29; N, 4.83

Encontrado: C, 58.02; H, 7.38; N, 4.62

20

EJEMPLO 4

Bromhidrato de 1-Ciclopropil-3-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-
1-Propanol.-

411037



- 14 -

5 La solución etérea agitada del reactivo de Grignard fue preparado a partir de 86 g. (0.46 mol) de 4-bromoanisol y 11.2 g(0.46 mol) de magnesio en 200 ml. de éter seco, se trató a gotas con una solución de 30 g. (0.23 mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona en 100 ml de éter seco. Después de la adición, se dejó tibiar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se hidrolizó con agua. Se trabajó la mezcla como en el Ejemplo 1 para dar 16 g.(28 %) de un aceite que destiló a 110-115°C/0.10 mm. La sal bromo-
10 hidrato fundió a 175-177°C.

Análisis calculado para: $C_{15}H_{24}BrNO_2$:

C, 54.59; H, 7.33; N, 4.24

Encontrado: C, 54.76; H, 7.33; N, 4.26

15

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 1-Ciclopropil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol.

20

La solución etérea agitada del reactivo de Grignard preparado a partir de 64 g. (0.23 mol) de benzotrifluoruro de 3-bromo, y 7 g. (0.28mol) de magnesio, se trató a -20 a -30°C. con una solución de 20 g. (0.14 mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona en 100 ml de éter. Se dejó
25 tibiar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se trabajó como en el Ejemplo 1. La destilación del pro-

411037



- 15 -

ducto crudo dio 10 g. de aceite que se destiló a 78-83°C./
0.12 mm. Se convirtió el aceite a la sal clorhidrato que
fundió a 170-172°C. , después de recristalización en isopro-
panol-éter isopropílico; el rendimiento fue de 3.5 g. (17%).

5

Análisis calculado para $C_{15}H_{21}ClF_3NO$:

C,55.64; H,6.54; N,4.33

Encontrado: C,55.99; H,6.52; N,4.42

EJEMPLO 6

10

Clorhidrato de 1-Ciclopropil-3-dimetilamino-1-(4-trifluoro-
metilfenil-)1-propanol.

15

La solución éteresa agitada del reactivo de Grig-
nard preparada a partir de 68 gramos (0.3 mol) de benzotri-
fluoruro de 4-bromo, y 7.2 g (0.3 mol) de magnesio en 500
ml de éter seco, fue tratada a -20 a -30°C. con 21 g. (0.15
mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona. Se dejó
tibiaar la mezcla de reacción agitada hasta la temperatura
ambiente, y fue agitada durante dos horas más. Se trató su-
cesivamente la mezcla con 16 g. de cloruro de amonio y 14
ml de agua. Se decantó la capa etérea y el residuo fue tri-
turado con 3 porciones de 200 ml de éter. Los extractos
etéreos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio.
Se preparó la sal clorhidrato y fue recristalizada en una -

20

11037



- 16 -

mezcla de isopropanol-éter isopropílico. La sal pesó 10 g. (20.6%) y fundió a 204-205°C.

Análisis calculado para: $C_{15}H_{21}ClF_3NO$:

C, 55.64; H, 6.54; N, 4.33

5 Encontrado: C, 55.63; H, 6.60; N, 4.17

EJEMPLO 7

Clorhidrato de 1-ciclopropil-3-dietilamino-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol.

10 Se preparó una solución en tetrahydrofurano con un reactivo de Grignard, mediante la técnica de arrastre usando 8.5g (0.35 mol) de magnesio, 66.5 g. (0.315 mol) de benzo-trifluoruro de 3-bromo, 6.5 g. (0.35 mol) de 1-2-di-bromoetano y 300 ml de tetrahydrofurano. Se enfrió la solución agitada a 0°C. y fue tratada durante un período de 20 minutos, 15 con una solución de 26 g. (0.15 mol) de 1-ciclopropil-3-dietilamino-1-propanona en 100 ml de éter. Se trabajó la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1, y se destiló el producto bajo presión reducida. La fracción que destiló en 305 y 125°C./0.4 mm, fue disuelta en éter y tratada con cloruro 20 de hidrógeno etéreo. La sal clorhidrato fue recristalizada en isopropanol-éter isopropílico, para dar 9 g (17%) de sal que fundió a 123-124°C.

411037



- 17 -

Análisis calculado para: $C_{17}H_{25}ClF_3NO$:

C, 58.03; H, 7.16; N, 3.98

Encontrado: C, 58.08; H, 7.20; N, 3.87

EJEMPLO 8

5 1-Ciclopropil-3-metilamino-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol.-

Una mezcla de 5 g. (0.016 mol) de 1-ciclorpropil-3-(N-metilacetamido)-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol, 2.9 g (0.24 mol) de butóxido terciario de potasio y 25 ml de butóxido de dimetilo, se tibió en un baño de vapor durante 10 45 minutos. Se enfrió la mezcla, se vació sobre agua helada y se extrajo con benceno. Se secó el extracto bencénico sobre sulfato de magnesio y se concentró a un aceite que destiló a 103°C/0.15 mm. El rendimiento fue de 2.6 g. (59%).

15 Análisis calculado para: $C_{14}H_{18}F_3NO$:

C, 61.53; H, 6.63; N, 5.13

Encontrado: C, 61.73; H, 6.59; N, 4.95

EJEMPLO 9

20 Clohidrato de 1-Ciclopropil-3-piperidino-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol.

411037



- 18 -

Una solución etérea agitada de un reactivo de Grignard, preparada a partir de 14.5 g. (0.06 mol) de magnesio, 136 g. (0.6 mol) de benzotri fluoruro de 3-bromo y 800 ml de éter seco, se trató a -20 a -30°C. con 53.5 g. (0.296 mol) de 1-ciclopropil-3-piperidino-1-propanona, cruda en 200 ml de éter. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción y se dejó tibiar a la temperatura ambiente durante una hora. Se trató la mezcla de reacción con 32 g. de cloruro de amonio en 170 ml de agua, y se separó la capa etérea. Se filtró la fracción acuosa y el precipitado sólido fue extraído con 5 porciones de 200 ml de éter. Los extractos etéreos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados a un aceite. La destilación bajo presión reducida dio un aceite que se convirtió a la sal clorhidrato. La recristalización en acetona-etanol, dio 3.6 g. (17%) de producto puro que fundió a 193-194°C.

Análisis calculado para: $C_{18}H_{25}ClN_3O$:

C, 59.42; H, 6.93; N, 3.85

Encontrado: C, 59.46; H, 6.96; N, 3.73

20

EJEMPLO 10

Clorhidrato de 1-Ciclopropil-3-dimetilamino-1-fenil-1-propioniloxipropano.

411037



- 19 -

5 Una mezcla agitada de 6 g. (0.027 mol) de 1-cl
propil-3-dimetilamino-1-fenil-1-propanol y 20 g. (0.14 mol)
de carbonato de potasio en 25 ml de cloroformo, fue tratada
a 0°C. con 3 g. (0.32 mol) de cloruro de propionilo reciente-
mente destilado en 25 ml de cloroformo, durante un período
de 10 minutos. Se dejó tibia la mezcla a la temperatura am-
biente y se continuó la agitación durante 24 horas. Se trató
la mezcla de reacción con 50 ml de agua y se continuó la a-
10 gitación durante otros 30 minutos. Se separó la capa cloro-
fórmica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a
presión reducida hasta un aceite. Se trató una solución
etérea del aceite con cloruro de hidrógeno etéreo. La sal
fue recristalizada en una mezcla de isopropanol-eter isopro-
pílico (el rendimiento fue de 4.2 g. (50%); p.f. 162-164°C.
15 La muestra analítica fundió a 166-168°C.

Análisis calculado para: $C_{17}H_{26}ClNO_2$:

C, 65.47%; H, 8.40%; N, 4.49

Encontrado: C, 65.70%; H, 8.51%; N, 4.73

EJEMPLO 11

20 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 10 se reem-
plaza el cloruro de propionilo por cantidades equimolares de
cloruro de acetilo y cloruro de butirilo, se obtiene:

411037



- 20 -

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-fenil-1-acetoxipropano y

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-fenil-1-butiriloxipropano.

EJEMPLO 12

5

Cuando se reemplaza en el procedimiento del Ejemplo 10, el 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-fenil-1-propanol por cantidades equimolares de:

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propanol.

10

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-(3-clorofenil)-1-propanol, y

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-1-propanol, se obtiene

15

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometilfenil)-1-propioniloxipropano.

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-(3-clorofenil)-1-propioniloxipropano, y

20

1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-1-propioniloxipropano.

Se puede administrar cantidades efectivas de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos anteriores, de la fórmula I, junto con un vehículo farmacéuticamen-

411037



- 21 -

5 te aceptable, a un cuerpo animal vivo, para propósitos terapéuticos, de acuerdo con las formas usuales de administración y en las modalidades usuales, por ejemplo oralmente, en soluciones, emulsiones, suspensiones, píldoras, tabletas y cápsulas; intramuscular o parenteralmente en forma de soluciones estériles.

411037



- 22 -

Esta solicitud, que corresponde a la pre
sentada en los Estados Unidos de América, el 28 de Ene-
ro de 1.972, bajo el número 221.804, se acoge a los be-
neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

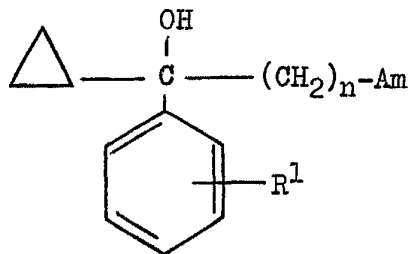
15

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:

20

1ª.- Un procedimiento para la prepara-
ción de 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanoles
que tienen la fórmula:

25

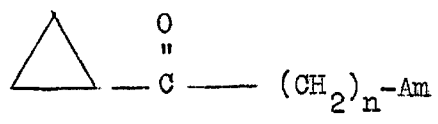


↳



411037

en donde Am es alquilamino inferior, dialquilamino inferior o piperidino, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, aluilo inferior y trifluorometilo, y n se selecciona de dos y tres; que consiste en
 5 hacer reaccionar una 1-ciclopropil-3-amino-1-propanona que tiene la fórmula:



10 en donde Am tiene el valor asignado antes y n es 2, con un reactivo fenílico de Grignard o un reactivo de fenil-litio que tiene la fórmula:



en donde R¹ es un valor asignado antes y Z es un halogenuro de Mg y Li, e hidrolizar el complejo metálico formado en una solución ácida acuosa diluida para producir el alcohol libre.

20

2ª.- Un procedimiento para la preparación de 1-ciclopropil-1-fenil-omega-amino-1-alcanoles.

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

28.8.75

411037



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

Madrid,

30 ABO. 1975

P.A.

5

Alberto de
Por: Espasa

28.8.75
DBF