

REF: Case 161-17

Int. Cl. C07D//A61K

Nº 429.758

17 NOV. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: KYOWA HAKKO KOGYO CO. Ltd.

RESIDENCIA: Hotemachi Bldg., Ohtemachi chidoda-ku, TOKYO

JAPON.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE

2-ALILOXI-4-CLORO- β -PIPERIDINOPROPIOFENONA.

Prioridad: Patente japonesa n.º 98923/73 del 4.9.73

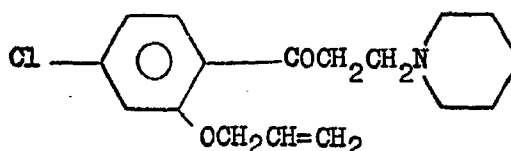
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona y a un procedimiento para la producción de la misma. La 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona presenta una intensa acción antitusiva.

Hasta ahora, se han propuesto diversos antitusivos, de acción central o de acción periférica. Sin embargo, no existe ninguna referencia a antitusivos que actúen sobre el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico a la vez, a una dosis habitual efectiva.

Se ha encontrado que la 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona de esta invención actúa no solo central sino también periféricamente, en especial sobre el receptor de la dilatación pulmonar. Por lo tanto, se espera que el compuesto sea útil como un nuevo tipo de antitusivo.

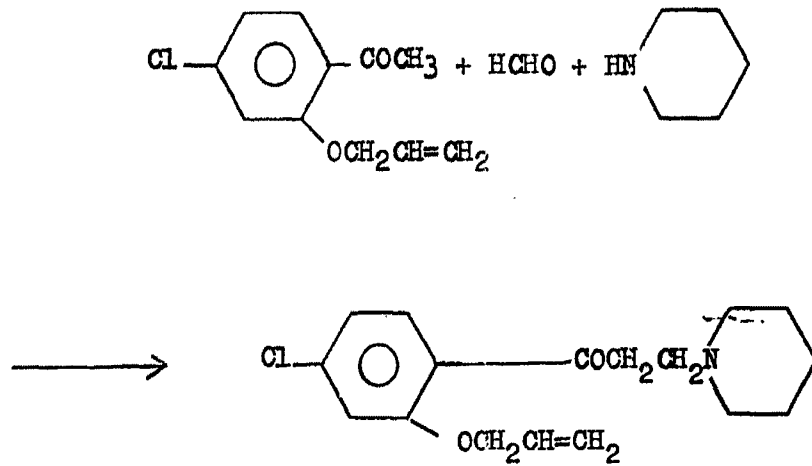
La 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona que constituye el objeto de esta invención es un nuevo compuesto y responde a la fórmula:



El compuesto se emplea habitualmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Las sales adecuadas son las sales de adición de ácido como, por ejemplo, las sales de ácidos inorgánicos como hidrocioruro, hidrobromuro y sulfato y las sales de ácidos orgánicos como maleato, fumarato, citrato, tartrato y succinato.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

De acuerdo con este invento, la 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona deseada se prepara por condensación de 2-aliloxi-4-cloroacetofenona con piperidina y formaldehido. Esta reacción de condensación se conoce como reacción de Mannich. La reacción está esquematizada en la siguiente ecuación:



La 2-aliloxi-4-cloroacetofenona que es el compuesto de partida para la preparación de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona también es un compuesto nuevo. El compuesto se prepara, por ejemplo, por O-alilación de 2-hidroxil-4-cloroacetofenona. El compuesto también se prepara por hidrólisis y descarboxilación simultáneas de malonato de 2-aliloxi-4-clorobenzóilo que se obtiene a partir de cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzóilo y el derivado magnésico del malonato. Naturalmente, se sobreentiende que el compuesto puede prepararse además por cualquier otro método conocido.

Describiendo la preparación de la 2-aliloxi-4-cloroacetofenona con más detalle, el compuesto se prepara haciendo reaccionar 2-hidroxil-4-cloroacetofenona con un agente alilante en un disolvente, en presencia de un agente aceptor de

1 ácido.

5 La 2-hidroxi-4-cloroacetofenona puede prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo el método de Pawar y colaboradores [Pawar, R.A. y colaboradores; Indian Journal of Chemistry, Vol. 8, págs. 522-528 (1970)].

10 Como agente alilante pueden utilizarse los haluros de alilo como el cloruro de alilo y el bromuro de alilo y los sulfonatos de alilo como el p-toluensulfonato de alilo, el benzosulfonato de alilo y el metanosulfonato de alilo.

15 Puede utilizarse cualquier agente aceptor de ácidos que reaccione con la 2-hidroxi-4-cloroacetofenona. Por ejemplo, pueden mencionarse los carbonatos alcalinos como carbonato sódico y carbonato potásico, los bicarbonatos alcalinos como bicarbonato sódico y bicarbonato potásico y los hidróxidos alcalinos como hidróxido sódico e hidróxido potásico.

20 Como disolvente, pueden utilizarse disolventes polares como metanol, etanol, butanol, acetona, metil-etil-cetona y agua y mezclas de los mismos.

25 La reacción se lleva a cabo calentando preferiblemente entre 40°C y la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía con las condiciones de reacción, por ejemplo, el tipo y la cantidad de disolventes que se utilizan, la temperatura de reacción, etc, pero habitualmente la reacción es completa en algunas horas.

30 Una vez completada la reacción, la mezcla se somete a filtración. El filtrado se concentra y se enfría para dar cristales crudos. Los cristales se separan por filtración, se lavan y secan para obtener la 2-aliloxi-4-cloroacetofenona como producto crudo. De esta manera, se obtiene la 2-alil-

1 oxi-4-cloroacetofenona cruda con un rendimiento del 85-95 %.
El producto crudo así obtenido puede ser purificado por recristalización en una mezcla de metanol y agua (1-2:1 en volumen).

5 Alternativamente, la 2-aliloxi-4-cloroacetofenona se prepara a partir del cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo. En este método, el cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo se hace reaccionar como el derivado magnésico del malonato para preparar malonato de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo que después se convierte en 2-aliloxi-4-cloroacetofenona por eliminación simultánea de los grupos alquilo y de dióxido de carbono.

10 Más específicamente, en primer lugar se hace reaccionar el cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo con el derivado magnésico del malonato.

15 El cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo puede prepararse a partir del ácido p-aminosalicílico en la forma conocida (publicación de la patente japonesa 13857/1965) a través de varias etapas de reacción.

20 Habitualmente, el derivado magnésico del malonato se prepara haciendo reaccionar el malonato con magnesio metálico en presencia de etanol pero, naturalmente, el producto puede prepararse por otro cualquiera de los métodos conocidos. Como malonato, son adecuados el malonato de dimetilo y el malonato de dietilo para una operación industrial.

25 La reacción del cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo y el derivado magnésico de malonato se realiza en un disolvente orgánico como éter, etc, habitualmente calentando entre 30 y 50°C, durante media hora a 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se neutraliza con un ácido diluido como el ácido sulfúrico. La mezcla se separa en una capa de agua y una capa de disolvente orgánico. La capa de agua se extrae

30

1 con el mismo disolvente orgánico. La capa de disolvente orgá-
nico y el extracto en disolvente orgánico se combinan y se la-
van con agua. Después de separar el disolvente por destila-
ción a presión reducida, se obtiene el malonato de 2-aliloxi-
5 4-clorobenzofilo.

A continuación, el malonato de 2-aliloxi-4-cloroben-
zofilo así preparado se convierte en 2-aliloxi-4-cloroacetofe-
nona por hidrólisis y descarboxilación simultáneas. Esta reac-
ción se efectúa en un medio acuoso entre 40°C y la temperatu-
10 ra de reflujo del disolvente, en presencia de un ácido como
el ácido acético, ácido sulfúrico, etc. Generalmente, la reac-
ción es completa en 4 a 24 horas.

Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría
y neutraliza con una solución alcalina tal como una solución
15 acuosa de hidróxido sódico. Después la mezcla se extrae con
un disolvente orgánico como éter y benceno. El extracto se se-
ca con sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa por
destilación para dar cristales crudos de 2-aliloxi-4-cloroace-
tofenona. Los cristales se separan por filtración. El rendi-
20 miento total corresponde a 85-95 %.

Se sobreentiende que, en el método antes descrito,
pueden obtenerse resultados similares cuando se emplean en
lugar del malonato otros compuestos funcionalmente equivalen-
tes al malonato, como el cianoacetato.

25 Ahora describiremos con más detalle la preparación
de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona que es el com-
puesto deseado de esta invención, cuyo compuesto se prepara
por condensación de 2-aliloxi-4-cloroacetofenona con piperi-
dina y formaldehído.

30 La 2-aliloxi-4-cloroacetofenona puede prepararse en

1 una forma igual a la descrita anteriormente. Como formaldehi-
do reaccionante, se prefiere el uso del paraformaldehido pero
también puede utilizarse una solución acuosa de formaldehido.
Además, se prefiere emplear una forma salina de la piperidi-
5 na con un ácido mineral, tal como hidrocloreuro de piperidina,
etc.

Generalmente se emplean 1,0-1,2 moles de piperidi-
na y 1,0-2,0 moles de formaldehido por cada mol de 2-aliloxi-
4-cloroacetofenona.

10 La reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los
disolventes adecuados son los polares, por ejemplo alcoholes
como etanol, etc y nitrometano.

15 La reacción se efectúa calentando generalmente en-
tre 40°C y la temperatura de reflujo, bajo condiciones fuerte-
mente ácidas en presencia de un ácido fuerte como el ácido
clorhídrico, etc. La reacción es completa entre una y varias
horas. Con objeto de obtener un alto rendimiento del produc-
to, el agua formada durante la reacción se separa por desti-
lación azeotrópica en mezcla con, por ejemplo, benceno, he-
xano o tolueno.

20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reac-
ción resultante se enfría a la temperatura ambiente. A la mez-
cla se añade entonces un precipitante apropiado tal como éter,
benceno y ciclohexano para dar cristales crudos del compues-
to deseado. Los cristales crudos se separan por filtración,
25 se lavan con un disolvente orgánico como éter y se secan. Así,
se obtiene la 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona co-
mo producto crudo, en una forma de sal de ácido tal como el
hidrocloreuro, etc, con un rendimiento del 80-90 %. Los cris-
30 tales crudos pueden ser purificados por recristalización en

1 agua o alcoholes.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, el compuesto deseado se obtiene en forma de una sal de adición de ácido. El producto puede ser convertido en la forma libre de manera convencional. Por ejemplo, el compuesto en forma de sal se disuelve en agua y el pH de la solución se ajusta a 8,0-11,0, preferiblemente 9,0-10,0 con un álcali como la sosa cáustica. La solución se somete a una extracción con un disolvente orgánico como éter, benceno, etc. El disolvente se separa por destilación quedando el compuesto en forma libre.

Además, cuando se desea obtener otras sales de adición de ácido, al extracto antes mencionado en disolvente orgánico del compuesto en forma libre se añade una solución del ácido deseado en un disolvente orgánico como éter, alcohol y agua. La mezcla se concentra y al concentrado se agrega un precipitante apropiado como acetona, acetato de etilo y benceno para formar cristales. Los cristales se separan por filtración, se lavan y secan. De esta manera, puede obtenerse una sal de ácido del compuesto.

La 2-aliloxi-4-cloro- β -piperidinopropiofenona y sus sales de adición de ácido presentan actividad antitusiva. La acción farmacológica de los compuestos resulta evidente mediante los experimentos siguientes. En cada ensayo, se ha utilizado el hidrocloreuro de 2-aliloxi-4-cloro- β -piperidinopropiofenona como compuesto experimental y como compuesto patrón se ha utilizado el fosfato de codeína que es un antitusivo muy conocido.

30

1

EXPERIMENTO I

Toxicidad aguda en ratones y en ratas determinada como DL₅₀

5

a) Se utilizan más de 5 grupos de ratones macho de la variedad ddy, constituido cada uno por 10 animales de un peso de 18-20 g. Los animales reciben dosis graduales del compuesto experimental o del compuesto patrón por inyección subcutánea y son observados durante 72 horas.

10

b) Se emplean más de 6 grupos de ratones macho de la variedad dd, constituido cada uno por 20 animales de un peso de 18-20 g. Los animales reciben dosis graduadas del compuesto experimental y del compuesto patrón por vía oral y son observados durante una semana.

15

c) Se utilizan más de 5 grupos de ratas macho de la variedad Wistar, constituido cada uno por 15 animales con un peso de 110-150 g. Los animales reciben dosis graduales del compuesto experimental y del compuesto patrón por vía oral y son observados durante una semana.

20

La DL₅₀ se calcula por el método de Litchfield and Wilcoxon [J. Pharmacol. and Exper. Therap. 96, 99 (1949)].

Los resultados se encuentran en la siguiente Tabla I.

TABLA I

Droga	DL ₅₀ (mg/kg)		
	a) Ratones (s.c.)	b) Ratones (p.o.)	c) Ratas (p.o.)
25 Hidrocloruro de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona	105	240	1.025
Fosfato de codeína	191	729	807

30

1

EXPERIMENTO II

Efecto antitusivo

a) Efecto sobre la tos inducida por estimulación mecánica de la mucosa traqueal en perros.

5

Se utilizan más de 4 grupos de perros, cada uno constituido por 5 animales de ambos sexos con un peso de 6-10 kg. El ensayo se realiza siguiendo el método de "tos del perro" [Jap. J. Pharmacol. 2, 7-13 (1952); Pharm. Bull. (Japón) 2, 298 (1954) y Jap. J. Pharmacol. 4, 130 (1955)]. Las toses son inducidas por estimulación mecánica con un estimulador de cerdas formado por pelos de cerdo, sobre la bifurcación traqueal a través de una fístula traqueal construida crónicamente.

10

15

La estimulación se aplica moviendo constante e intensamente el estimulador arriba y abajo diez veces durante 20 segundos y la estimulación se repite cada 5 minutos. Los cambios de presión interna de la tráquea producidos por las toses son registrados en un papel ahumado. Los animales reciben dosis graduales del compuesto experimental o del compuesto patrón por inyección intravenosa.

20

25

El efecto antitusivo de los compuestos se determina por los cambios en la amplitud y en la frecuencia de las curvas de tos sobre el papel ahumado y la duración de estos cambios. Cuando la amplitud y/o la frecuencia disminuyen en más del 20 % en comparación con las obtenidas antes de la administración de la droga y cuando la disminución dura más de 20 minutos, se determina que el efecto es significativo. Sobre la base de los criterios de evaluación, se calcula la dosis antitusiva al 50 % (denominada en lo que sigue DA_{50}) de acuerdo

30

1 do con el método de Litchfield y Wilcoxon.

b) Efecto sobre la tos inducida por estimulación mecánica de la mucosa traqueal en gatos anestesiados.

5 Se utilizan más de cuatro grupos de gatos, constituido cada uno de ellos por 6 animales de ambos sexos, con un peso de 2-3 kg. Los animales son ligeramente anestesiados por inyección intraperitoneal de 20 mg/kg de pentobarbital sódico. El ensayo se realiza de acuerdo con el método de "tos del gato" [Folia Pharmacol. Japón. 55, 99 (1959)].

10 La tos se induce de la misma manera antes descrita a excepción de que el estimulador de cerdas está formado por bigotes de conejo. Se calcula la DA_{50} de la misma manera antes descrita.

15 c) Efecto sobre la tos inducida por estimulación eléctrica del extremo central del nervio laríngeo superior en gatos anestesiados.

20 Se utilizan más de cuatro grupos de gatos, constituido cada uno por 6 animales de ambos sexos con un peso de 2-3 kg. Los animales son ligeramente anestesiados por inyección intraperitoneal de 20 mg/kg de pentobarbital sódico. El ensayo se efectúa de acuerdo con el método de Domenjoz [(Arch. Exp. Path. u. Pharmacol. 215, 19 (1952)]. La tos es inducida estimulando eléctricamente el extremo central del nervio laríngeo superior bajo las siguientes condiciones: onda, onda rectangular; duración del impulso, un microsegundo; frecuencia, 5-10 cps; voltaje, 0,5-1,5 voltios y duración del estímulo, 10 segundos. Se registran las variaciones de presión interna de la tráquea producidas por las toses. Los animales reciben dosis graduales del compuesto experimental o del compuesto patrón por inyección intravenosa.

25

30

1 El efecto antitusivo de los compuestos se determi-
 na por los cambios en la amplitud y en la frecuencia de las
 curvas de la tos y por la duración de estos cambios. Cuando
 la amplitud y/o la frecuencia de las toses inducidas por un
 5 estímulo de intensidad moderada disminuyen en más del 20 %
 en comparación con las producidas antes de la administración
 de la droga y cuando la disminución dura más de 20 minutos,
 se determina que el efecto es significativo. Sobre la base
 de los criterios de evaluación, se calcula la DA_{50} de acuer-
 10 do con el método de Lichfield y Wilcoxon.

Los resultados de los tres ensayos anteriores se en-
 cuentran en la siguiente Tabla II.

TABLA II

Droga	DA_{50} (mg/kg i.v.)		
	Estimulación mecánica del perro	Gato Estimulación mecánica	Estimulación eléctrica
Hidrocloruro de 2-alil oxi-4-cloro- β -piperidi- nopropiofenona	3,3 (2,8-3,6)*	4,8 (3,9-5,8)	4,2 (3,6-4,9)
Fosfato de codeína	2,5 (2,3-2,7)	2,3 (1,9-2,6)	2,1 (1,6-2,7)

20 * Los valores entre paréntesis indican los límites fiducia-
 les (Significancia: P = 0,05).

En los resultados de los experimentos anteriores
 puede observarse que el hidrocloruro de 2-aliloxi-4-cloro- β -
 25 piperidinopropiofenona presenta un efecto antitusivo igual al
 del fosfato de codeína en perros y gatos.

Además, se efectuaron los siguientes experimentos
 para examinar los centros de acción antitusiva del compuesto.

EXPERIMENTO III

30 a) Comparación de dosis equiactivas para varias vías
 de administración.

1 Se utilizan 5 perros con un peso de 8-10 kg. Previa-
mente se instalan unos tubos de polietileno en la vena femoral,
la arteria vertebral y la cisterna cerebelo-medular de los ani-
males. Estos son ligeramente anestesiados por inyección intra-
5 peritoneal de 20 mg/kg de pentobarbital sódico. El hidrocloru-
ro de 2-aliloxi-4-cloro- β -piperidinopropiofenona se adminis-
tra a través de los tubos de polietileno. La tos es inducida
por estimulación mecánica sobre la mucosa de la bifurcación
traqueal. Se determinan las dosis necesarias para obtener el
10 mismo grado de efecto antitusivo que el obtenido por adminis-
tración a través de la vena femoral.

Se obtiene casi el mismo efecto antitusivo mediante
las siguientes dosis (mg/kg):

15 Vena femoral : arteria vertebral : cisterna cerebelo-medular
= 4,30:0,4-0,8:0,06-0,1.

Cuando se toma la dosis a través de la vena femoral
como 1,0, la relación es de 1:1/5-1/10:1/40-1/65.

20 Cuando se realiza el mismo ensayo empleando fosfa-
to de codeína que es conocido como antitusivo de acción cen-
tral, se obtiene una relación de 1:1/8-1/12:1/50-1/80.

25 Como indican los resultados experimentales anterior-
es, la relación de las dosis efectivas para las tres vías
de administración, obtenida utilizando el presente compuesto,
es casi la misma a la obtenida utilizando codeína. Por lo tan-
to, se sobreentiende que este compuesto ejerce su acción so-
bre el sistema nervioso central.

b) Efecto sobre los impulsos del receptor de la di-
latación pulmonar.

30 Se utilizan 5 cobayas con un peso de 400-600 g. Los
animales son anestesiados por inyección subcutánea de 1,2 g/kg

1 de uretano y se colocan en posición supina. Se abre el tórax
bajo ventilación artificial. El nervio vago izquierdo se sec-
ciona en la región cervical y los extremos periféricos se co-
locan sobre un electrodo de platino bipolar. Se observan los
5 impulsos procedentes de los receptores de la dilatación pul-
monar en un osciloscopio y se registran con una cámara de re-
gistro prolongado.

Los animales reciben dosis graduales del hidroclo-
ruro de 2-aliloxi-4-cloro- β -piperidinopropiofenona por inyec-
10 ción intravenosa.

La acción del compuesto sobre el nervio periférico
se determina por la variación del voltaje de los impulsos del
receptor de la dilatación.

Como control, se realiza el mismo ensayo empleando
15 benzonatato que se sabe que es un antitusivo de acción peri-
férica.

Los resultados se encuentran en la siguiente Ta-
bla III.

20

25

30

1

TABLA III

5

Variación del voltaje de los impulsos del receptor de la dilatación (en comparación con el anterior al tratamiento con la droga)

Tiempo requerido para volver al nivel anterior al tratamiento con la droga (minutos)

Droga	Dosis (mg/kg)	Variación del voltaje de los impulsos del receptor de la dilatación (en comparación con el anterior al tratamiento con la droga)	Tiempo requerido para volver al nivel anterior al tratamiento con la droga (minutos)
-------	---------------	--	--

10

Hidrocloruro de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona	1,0-2,0	Ninguna	
	5,0	Reducción a 1/2-3/4	10-20
	10,0	Reducción a 1/2	Alrededor de 30
Benzonatato	0,1-0,5	Ninguna	
	1,0	Reducción a 3/4	10
	2,0	Reducción a menos de 1/2	30
	4,0	Reducción a 0	30-40

15

Puede observarse en los resultados experimentales que el compuesto de esta invención ejerce un efecto represor de los impulsos del receptor de la dilatación pulmonar.

20

Así, se llega a la conclusión de que la 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona de la invención actúa centralmente pero también ejerce una acción considerable sobre el sistema nervioso periférico.

25

La 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona puede ser administrada por vía oral en una forma apropiada, tal como tabletas, polvos o jarabes, a una dosis del orden de 25 a 50 mg al día.

30

Esta invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos representativos.

EJEMPLO 1

2-Aliloxi-4-cloroacetofenona

Se suspenden 15,2 g de carbonato potásico anhidro en 50 ml de acetona. A la suspensión se añaden 17,0 g de 2-hidroxi-4-cloroacetofenona. A la mezcla se añaden gota a gota 13,2 g de bromuro de alilo mientras se calienta a reflujo. Al cabo de 6 horas de reacción, el precipitado formado se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. Así se obtienen 18,3 g de 2-aliloxi-4-cloroacetofenona con un rendimiento del 87 %. P.f. 69-70°C.

Análisis elemental para $C_{11}H_{11}O_2Cl$:

Calculado : C, 62,71 %; H, 5,26 %; Cl, 16,83 %

Encontrado: C, 62,53 %; H, 5,33 %; Cl, 16,80 %.

Espectro IR: Mostrado en la Figura 3.

Espectro RMN: Mostrado en la Figura 4.

Hidrocloruro de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropicfenona

En 100 ml de nitrometano se disuelven 7,5 g de paraformaldehído, 29,5 g de hidrocloreuro de piperidina y 51,2 g de 2-aliloxi-4-cloroacetofenona. A la solución se añaden 15 ml de alcohol absoluto, 30 ml de tolueno y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora aproximadamente mientras se separa el agua por destilación azeotrópica. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría a la temperatura ambiente. A la mezcla se añade 1 litro de éter para formar cristales crudos. Estos últimos se separan por filtración, se lavan con éter y se secan. Así se obtienen 67,3 g de cristales crudos. Después los cristales se someten a recristalización en 270 ml de agua y se secan bajo presión reducida. De esta forma se obtienen 59,2 g de hidrocloreuro de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperi-

1 dinopropiofenona con un rendimiento del 71 %. P.f. 133-135°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{23}NO_2Cl_2$:

Calculado : C, 59,31 %; H, 6,73 %; N, 4,07 %;
Cl, 20,60 %

5 Encontrado: C, 59,22 %; H, 7,02 %; N, 4,18 %;
Cl, 20,68 %.

Espectro IR: Mostrado en la Figura 1

Espectro RMN: Mostrado en la Figura 2.

EJEMPLO 2

10 Dietilmalonato de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo

Se mezclan 4,9 g de magnesio y 4,5 ml de etanol y a la mezcla se añaden 0,5 ml de tetracloruro de carbono y después 136 ml de éter. A la mezcla resultante se agrega una mezcla de 31,9 g de malonato de dietilo, 18,1 ml de etanol y 15 22,6 ml de éter mientras se calienta a reflujo. Al cabo de 2 horas a reflujo, se añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 42 g de cloruro de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo en 45,2 ml de éter y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora más. Una vez completada la reacción, la mezcla se 20 enfría. Entonces se añade a la mezcla una solución de ácido sulfúrico diluido preparada diluyendo 22,6 g de ácido sulfúrico concentrado con 181 ml de agua, mientras se enfría la mezcla con agua de hielo. Se separa la mezcla en una capa acuosa y una capa etérea. La capa acuosa se extrae con 70 ml de éter. 25 La capa etérea y el extracto etéreo se combinan y lavan con 100 ml de agua. El éter se separa por destilación a presión reducida. Así se obtienen 64 g de dietilmalonato de 2-aliloxi-4-clorobenzofilo en forma de sustancia oleosa.

30 2-Aliloxi-4-cloroacetofenona

Se añaden 64 g de dietilmalonato de 2-aliloxi-4-clo

1 robenzoílo a una mezcla de 55 ml de ácido acético, 6,9 ml de
ácido sulfúrico concentrado y 36 ml de agua. La mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 22 horas. Después la mezcla se enfría
y se neutraliza con 170 ml de una solución acuosa de hidróxi-
5 do sódico al 20 %. La mezcla resultante se extrae tres veces
con 100 ml cada vez de éter. El extracto etéreo se seca con
sulfato sódico anhidro y se destila el éter. Así se obtienen
33,1 g de cristales de color amarillo pálido, con un rendimien-
to del 87 %, p.f. 69-70°C.

10 2-Aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona

Se emplean 3,7 g de paraformaldehído, 14,8 g de hi-
drocloruro de piperidina y 25,6 g de 2-aliloxi-4-cloroacetofe-
nona como materiales de partida y se repite el procedimiento
descrito en el Ejemplo 1 para preparar la 2-aliloxi-4-cloro-
15 β-piperidinopropiofenona. Así se obtienen 29,0 g de hidroclo-
ruro de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperidinopropiofenona con un ren-
dimiento del 70 %, p.f. 133-134°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{23}NO_2Cl_2$:
Calculado : C, 59,31 %; H, 6,73 %; N, 4,07 %;
20 Cl, 20,60 %.
Encontrado: C, 59,13 %; H, 6,92 %; N, 4,21 %;
C, 20,72 %.

Se disuelven 12,3 g del producto así obtenido en
25 100 ml de agua. La solución se ajusta a un pH de 9,9 con hidró-
xido sódico y se extrae con 100 ml de éter. La capa etérea se
seca con sulfato sódico anhidro y el éter se separa por des-
tilación. Así se obtienen 7,4 g de 2-aliloxi-4-cloro-β-piperi-
dinopropiofenona con un rendimiento del 66 %, p.e. 135-140°C/
0,7 mm Hg.

30 Análisis elemental para $C_{17}H_{22}NO_2Cl$:

1 PIPERIDINOPROPIOFENONA.

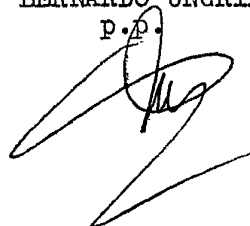
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas, y dibujos que se acompañan.

5

Madrid, 4 septiembre 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

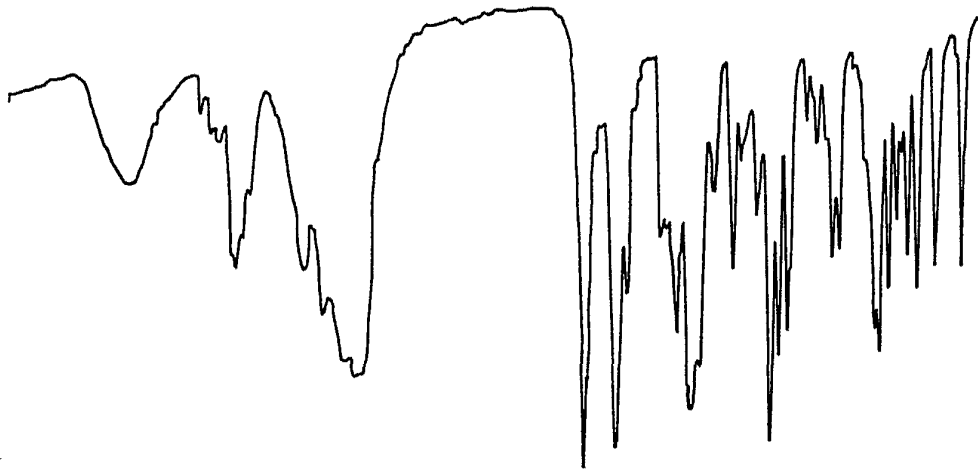
15

20

25

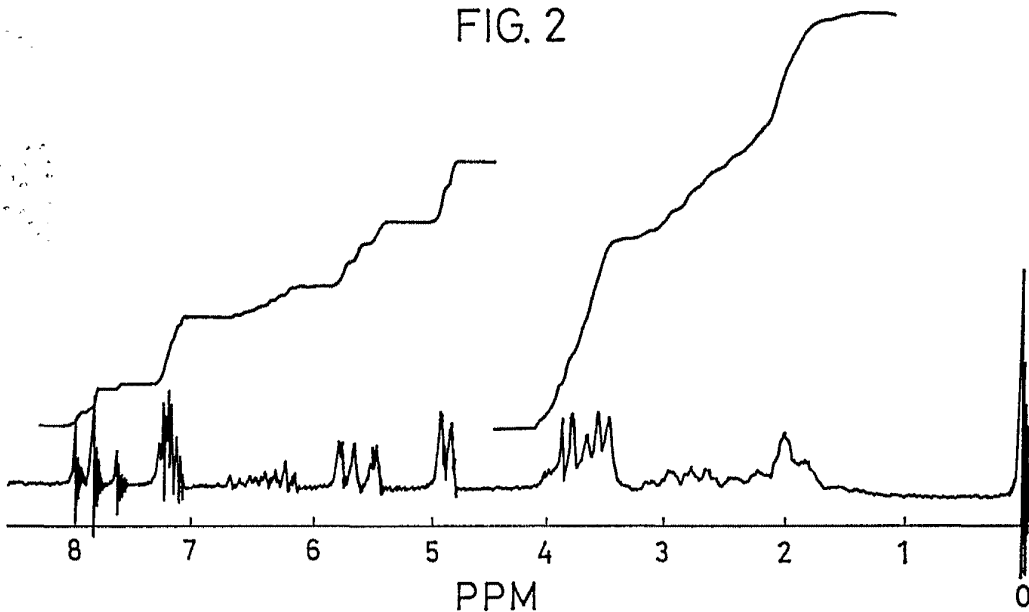
30

FIG. 1

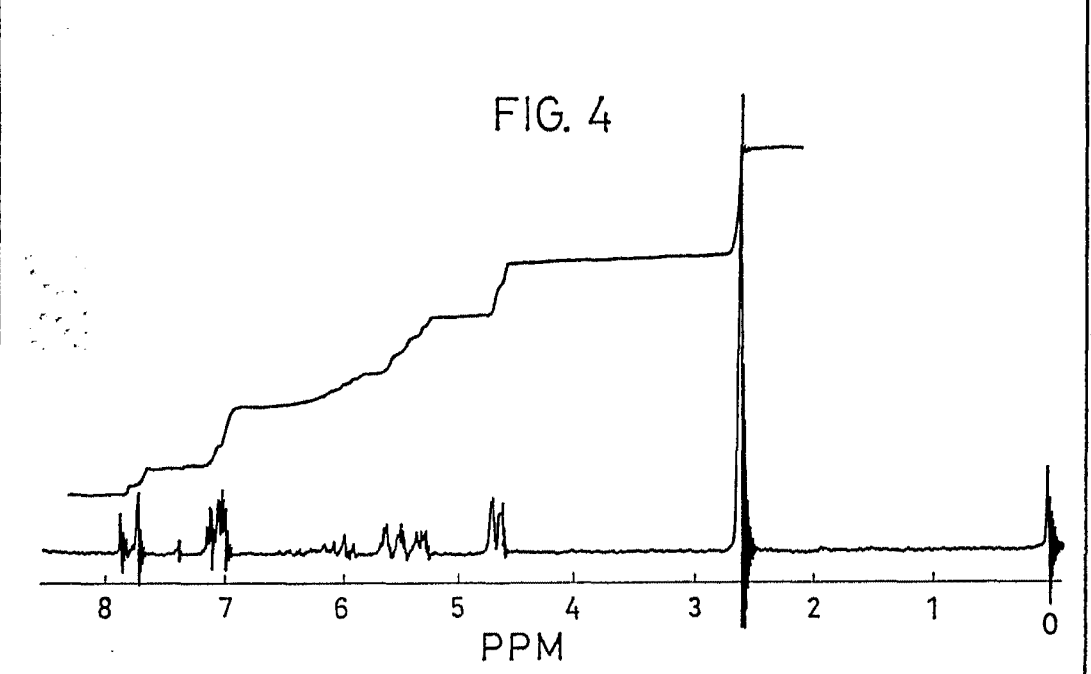
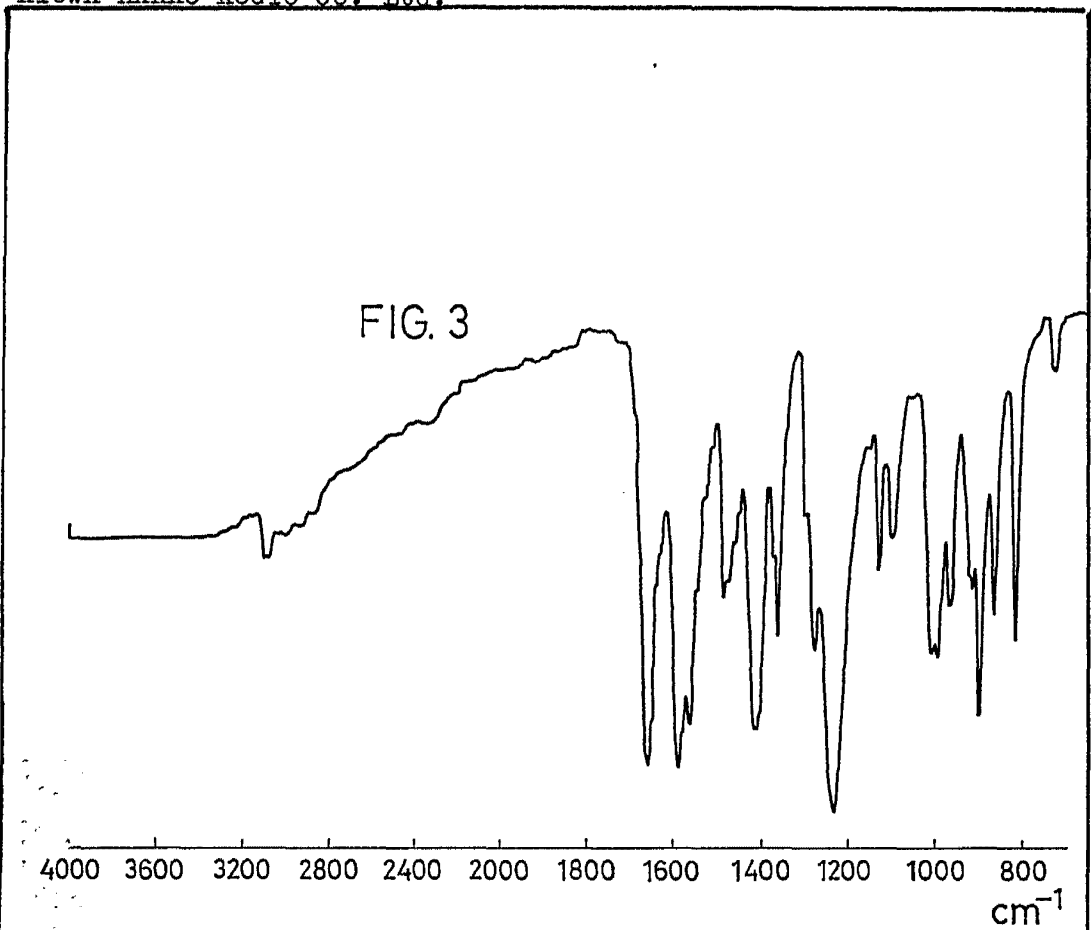


4000 3600 3200 2800 2400 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800
cm⁻¹

FIG. 2



ESCALA VARIABLE
Madrid, 4 septiembre 1.974
BERNARDO UNGRIA
P.P.



ESCALA VARIABLE
Madrid, 4 septiembre 1.974
BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]