

435291

Ref.: 4660-II-1851

Int. Cl.: CO7C, CO7D / AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: TEMMLER AG, (Temmler S.A.) (Temmler Ltd.)

RESIDENCIA: GARTENSTRASSE 85 BASILEA SUIZA

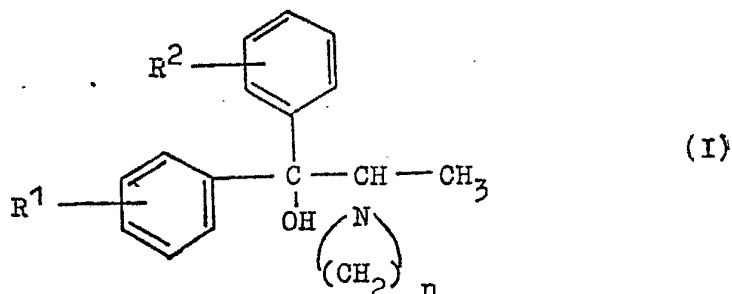
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION

DE α , α -DIARIL- β -(TERC-AMINO)-PROPANOLES"

Prioridad: Patente Alemana n.º P 24 10 284.9 del 4-3-74
" " "(se indicará). "26-2-75

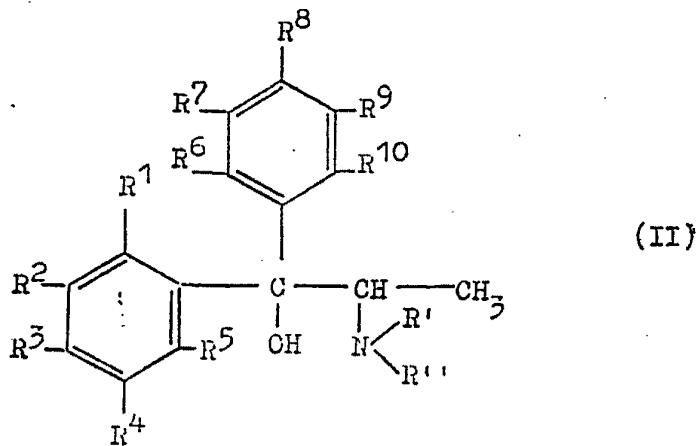
AR.-

1 α, α -diaril- β -(terc.amino)-propanoles de la fórmula
5 general



10 en la que R^1 y R^2 significan átomos de halógeno, grupos al-
cohilos o alcoxis de bajo peso molecular, y $-N(CH_2)_n$ un ra-
dical N-heterocíclico saturado, que está ligado a través del
átomo de nitrógeno existente en el anillo, son ya conocidos.
Estos compuestos son medicamentos con acción calmante de la
15 irritación bronquial. Los compuestos de la fórmula (I) pue-
den obtenerse de la manera conocida, mediante reacciones de
(α -dialcoholaminoetil)-arilcetonas con halogenuros aril-
magnésicos.

20 Ante la natural sorpresa se han descubierto compuestos
de α, α -diaril- β -(terc.-amino)-propanoles con acción saluré-
tica, que están caracterizados por α, α -diaril- β -(terc.-
amino)-propanoles sustituidos varias veces, de la fórmula
general



30

1 en la que
R' y R'' representan alcohol inferior con en cada caso 1 a
6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado,
pudiendo R' y R'' formar eventualmente, junto con
5 el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 ó 6 eslabo-
nes, mientras que
R¹ y R¹⁰ representan, independientemente entre sí, hidróge-
no, alcohol (de cadena recta o ramificado con en
cada caso 1 a 6 átomos de carbono), alqueno (con
10 2 ó 3 átomos de carbono), hidroxilo, alcoxi inferior
(con 1 a 4 átomos de carbono), pudiendo dos susti-
tuyentes contiguos formar conjuntamente un anillo
heterocíclico de 5 ó 6 eslabones (con uno o dos
heteroátomos), benciloxi o átomos de halógeno.

15 Estos α, α -diaril- β -(terc.-amino)-propanoles de la
fórmula II tienen acción diurética y salurética, que se di-
ferencia de la de los diuréticos existentes en el comercio.

20 Medicamentos que originan una diuresis y provocan un
aumento de la eliminación de iones de sodio y cloro a través
de los riñones (saluréticos) se emplean, por ejemplo, en el
tratamiento de edemas de las génesis más diversas, así como
en la terapia de la hipertensión.

25 Además de la eliminación del sodio y cloruros, los sa-
luréticos provocan normalmente al mismo tiempo también un
aumento de la excreción del potasio. Este efecto es perjudi-
cial, ya que lleva inherente, sobre todo en una terapia de
larga duración, el riesgo de empobrecimiento del potasio del
organismo.

30 Los diuréticos que no adolecen del citado inconvenien-
te, son de interés especial para la terapia. Farmacológica-

1 mente se les clasifica como aldosteronantagonistas o respec-
tivamente como pseudo-antialdosteronas, o bien como diuréticos
5 antieliminadores de potasio. Representantes conocidos
hasta ahora de este grupo de medicamentos son, por ejemplo,
el aldosteronantagonista 7α -acetiltio-3-oxo-4-androsten-
17-espiro-2'-tetrahidrofuran-5'-ona del grupo de las espiro-
nolactonas, así como los diuréticos antieliminadores de po-
tasio 2.4.7-triamino-6-fenil-pteridina y N-amidino-3.5-diami-
10 no-6-cloropiracincarboxamida, si bien en pacientes en los que
es retenido el sodio, tan solo poseen casi siempre un escaso
efecto en la eliminación del sodio. Por este motivo pueden
ser empleados frecuentemente tan solo en combinación con un
salurético potente. Este proceder lleva inherentes inconven-
15 nientes, puesto que el efecto de tal combinación no es muchas
veces previsible cuantitativamente -dependiendo de relacio-
nes recíprocas entre el padecimiento primario, el salurético
administrado al mismo tiempo, y el diurético ahorrador de
potasio- presentándose al mismo tiempo también problemas en
cuanto a la posible adición de efectos secundarios. Los re-
20 presentantes conocidos del grupo pueden provocar además hi-
perpotasemias, ya que debido a su acción antieliminadora del
potasio, retienen a éste en el organismo, incluso cuando su
eliminación a través de los riñones no esté aumentada.

25 Por estos motivos hay que considerar provechosa la bús-
queda de nuevos diuréticos que, en cuanto a su acción anti-
eliminadora del potasio y su acción salurética, adopten una
posición intermedia entre los remedios conocidos hasta ahora.

30 Tal como se desprende de los resultados del ensayo far-
macológico recopilados a continuación en las tablas, los com-
puestos conforme al invento poseen tales propiedades favora-

1 bles, puesto que en contraposición a la 2.4.7-triamino-6-fenil-
nil-pteridina, aumentan ostensiblemente la eliminación del
agua y de la sal común, sin inhibir la eliminación del potasio.
Tampoco se observa en las nuevas sustancias un aumento
5 de la excreción de potasio, tal como es conocido en los salu-
réticos usuales. En las tablas 2 y 2A puede apreciarse que los
valores de potasio en los compuestos conforme al invento se
encuentran siempre dentro de la gama normal, en contraposi-
ción con los preparados comparativos.

10 En cuanto a la acción diurética y la salurética, puede
comprobarse además que los nuevos compuestos no solamente po-
seen propiedades más favorables que la 2.4.7-triamino-6-fenil-
pteridina, sino que también superan en parte considerablemen-
te los efectos del 6-cloro-3.4-dihidro-7-sulfamoil-2H-1.2.4-
15 benzodiazin-1.1-dióxido. En cuanto a las tablas, deben tener-
se en cuenta las explicaciones siguientes:

Para analizar la eficacia salurética fueron empleadas
ratas de un peso de 150 - 200 g. Quince horas antes del co-
mienzo del ensayo se suprimió a los animales el alimento, pe-
20 ro no así el agua de beber. Las sustancias de ensayo fueron
aplicadas a grupos de cuatro ratas de aproximadamente el mis-
mo peso, en un mucílago de metilcelulosa al 1 % y con ayuda
de una sonda gástrica rígida. La dosis precisa para 100 g de
animal (dosificación uniforme en micromoles/kg de peso del
25 cuerpo), estaba contenida en un ml. A continuación de la ad-
ministración de las sustancias, las ratas recibieron 5 ml de
una solución de sal común al 0,9 % por cada 100 g de peso del
cuerpo, por vía bucal, y después de vaciada manualmente la ve-
jiga urinaria, fueron puestas en embudos de diuresis. La re-
30 cogida de la orina se llevó a cabo a lo largo de 6 horas en

1 un recinto climatizado a $24 \pm 1^{\circ} \text{C}$ y una humedad relativa del
aire de $50 \pm 5 \%$. La acción diurética de una dosis fué ensa-
yada en al menos dos, si bien casi siempre en cuatro a ocho
5 grupos de ratas. Por cada día de ensayo fueron llevados a ca-
bo además dos controles de sal común.

Al final del periodo de recogida se protocolizaron los
volúmenes de orina eliminada por cada grupo, y se determinó
el valor pH, así como el contenido de sodio, potasio (por fo-
tometría de llama) y cloro (argentométricamente con determi-
10 nación potenciométrica del punto final).

De los resultados de los análisis se dedujeron por cál-
culo las cantidades de sustancias eliminadas para Na^+ , K^+ y
 Cl^- en moles/kg de peso del cuerpo, comparándose los valores
así obtenidos, con los de los animales testigos.

15 A base de los datos de los controles de sal común se
calcularon además valores medios y doble divergencia standard,
con objeto de determinar la gama normal. A continuación se
calcularon para los valores en las sustancias de ensayo las
variaciones proporcionales de los valores medios con rela-
20 ción a estos parámetros, y se recopilaron en tablas. A este
particular, y con relación a los resultados representados en
las tablas 1 y 1A, se eligió el límite superior de la gama
normal, definido por el valor medio más doble divergencia
standard, como magnitud de referencia para las variaciones.
25 De este modo pueden reconocerse más claramente hiperelimina-
ciones considerables.

En las tablas 2 y 2A se comparan las variaciones propor-
cionales medias de la eliminación de potasio después de ad-
ministrados los compuestos conforme al invento, con el valor
30 medio de la eliminación de potasio en los controles de sal

1 común. Al mismo tiempo se indica la relación Na/K, que propor-
ciona información sobre la calidad de la acción salurética.
Cuando este cociente se hace mayor, es que en proporción se
elimina más sodio que potasio.

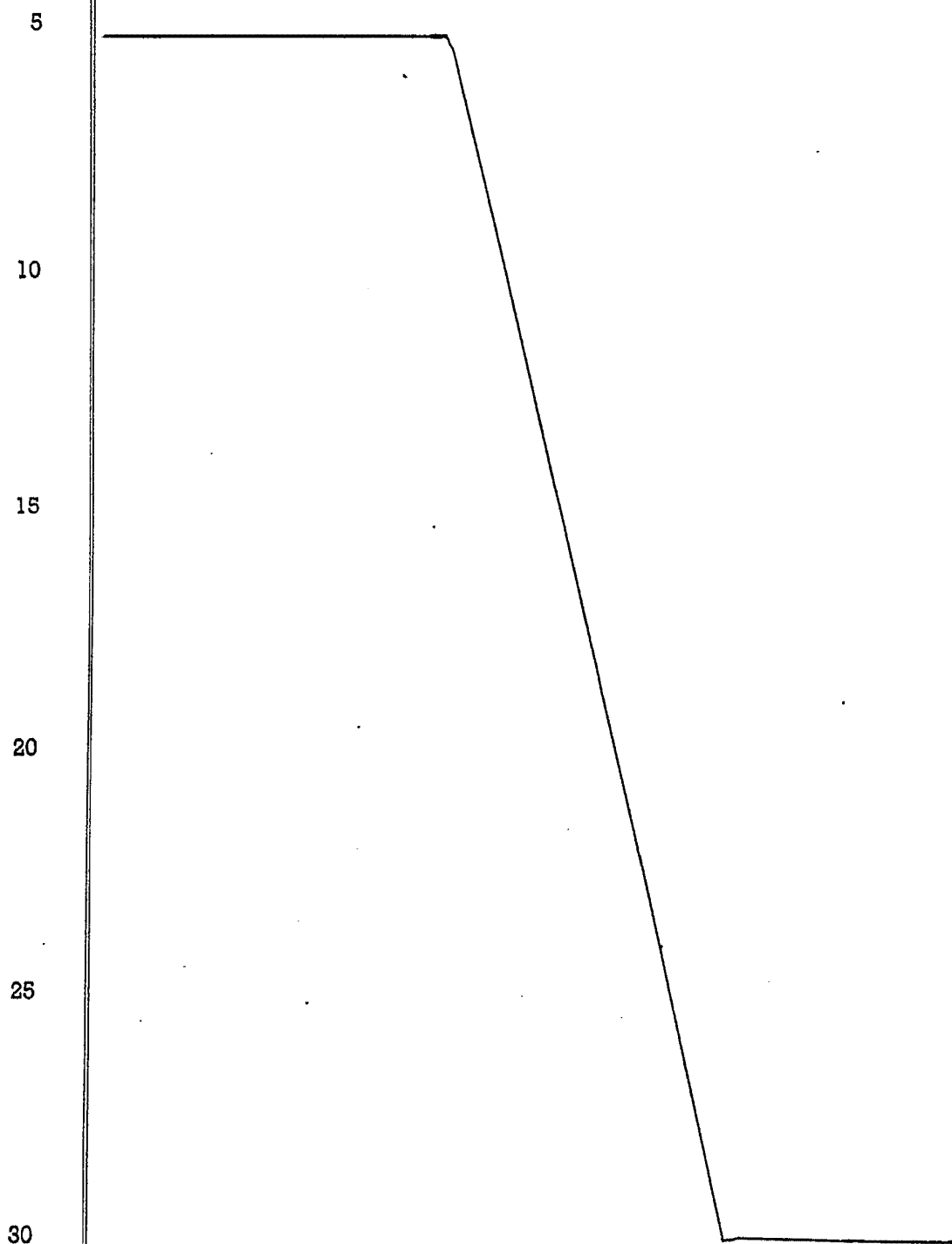


Tabla 1

Influencia en la eliminación de agua y de cloruro de sodio

	Sustancia	Dosis Milimoles/kg de peso del cuerpo oral	Variación media en % de la eliminación 1)		
			H ₂ O	Sodio	Cloruro
5	T 1523	40	28,9	13,1	- 5,1
		80	39,6	28,2	14,2
	T 1856	40	41,0	30,6	19,4
		80	59,7	47,6	32,5
	T 1857	40	52,0	54,8	32,9
		80	56,5	54,6	36,0
10	T 1882	40	17,7	24,4	6,3
		80	7,5	9,5	- 4,4
	T 2111	40	36,8	33,5	9,5
		80	33,8	37,1	23,4
	T 2129	40	23,9	32,6	12,4
		80	21,3	19,4	22,0
	T 2152	40	22,9	22,7	11,6
		80	22,6	20,4	5,6
15	T 2237	40	40,8	32,1	24,3
		80	67,9	59,8	57,1
	T 2258	40	28,1	22,9	12,8
		80	32,3	24,6	17,3
	T 2259	40	46,5	28,7	94,0
		80	76,6	59,8	109,7
	T 2266	40	- 12,9	- 7,7	- 13,2
		80	19,7	19,4	12,2
20	T 2310	40	41,3	27,3	8,9
		80	67,9	42,3	36,3
	T 2350	40	24,1	15,5	2,6
		80	49,8	40,5	21,2
	2.4.7-Triami- no-6-Fenilo- pteridina	40	- 1,0	- 4,0	- 11,7
		80	- 2,0	- 0,2	- 11,7
25	6-cbro-3.4.-dihidro-7-sulfamoil-2H-1.2.4-benzotiadiacin-1.1-dioxido, un saluretico típico, provocó en una dosis de 10 milimoles/kg peso del cuerpo una hipereliminación máxima, que para el agua ascendió por término medio a 19,9 %, para el sodio a 29,6%, y para el cloruro, a 17,3 %				
30)Divergencias frente a los límites de los ensayos de control definidos por el valor medio y doble divergencia standard ($\bar{x} + 2s$). Los signos negativos indican que no existe hipereliminación en comparación con los controles de sal común				

Tabla 1A

Influencia en la eliminación de agua y de cloruro de sodio

Sustancia	Dosis Milimoles/kg de peso del cuerpo oral	Variación media en % de la eliminación 1)		
		H ₂ O	Sodio	Cloruro
T 2378	40	6,7	6,7	- 5,6
	80	39,6	45,0	20,4
T 2453	40	13,4	7,6	6,9
	80	51,7	62,2	31,2
T 2455	40	39,8	31,3	21,4
	80	62,4	55,8	34,8
T 2458	40	30,9	40,4	16,9
	80	83,8	84,2	59,0
T 2464	40	49,8	64,4	30,4
	80	65,9	79,0	38,3
T 2481	40	3,0	- 2,4	- 7,5
	80	34,1	43,8	20,0
T 2493	40	59,2	62,7	41,0
	80	64,4	76,8	41,5

1) Divergencias frente a los límites de los ensayos de control definidos por el valor medio y doble divergencia standard ($\bar{x} + 2s$). Los signos negativos indican que no existe hipereliminación en comparación con los controles de sal común.

25

30

Tabla 2

Influencia en la eliminación de potasio

1

5

10

15

20

25

30

Sustancia	Dosis Milimoles/kg de peso del cuerpo oral.	Variación media en % de la eliminación de potasio 1)	Cociente Na/K
T 1523	40	25,5	5,35
	80	13,3	6,72
T 1856	40	25,5	6,18
	80	22,4	7,16
T 1857	40	30,6	7,04
	80	29,6	7,09
T 1882	40	13,3	6,52
	80	- 12,2	7,41
T 2111	40	19,4	6,64
	80	- 7,1	8,77
T 2129	40	12,3	7,02
	80	35,7	5,23
T 2152	40	9,2	6,67
	80	9,2	6,55
T 2237	40	13,3	6,93
	80	19,4	7,95
T 2258	40	19,4	6,11
	80	1,0	7,32
T 2259	40	19,4	6,40
	80	38,8	6,84
T 2266	40	- 2,0	5,59
	80	4,0	6,81
T 2310	40	14,3	6,62
	80	- 2,0	8,64
T 2350	40	- 2,0	7,00
	80	25,5	6,65
2.4.7.-tri- amino-6-fenilo pteridina	40	- 43,9 (x)	10,16(xv)
	80	- 55,1 (x)	13,20(xv)
En la dosis máxima eficaz del 6-cloro-3,4-dihidroxi-7-sulfamoyl-2H-1.2.4-benzodiazcin-1.1-dióxido (10 milimoles/kg de peso del cuerpo), se registra en el potasio una hipereliminación de 58,3% (x). La relación de las cantidades de Na/K eliminadas asciende a 4,86.			
(x) Valor fuera de la gama normal (xv) Estos cocientes extraordinariamente altos se explican por el hecho de haber quedado sin influencia la eliminación del sodio, mientras que se redujo notablemente la del potasio			
1) Con relación al valor medio de la eliminación de K ⁺ de los controles			

1

Tabla 2 A

Influencia en la eliminación de potasio

5

10

15

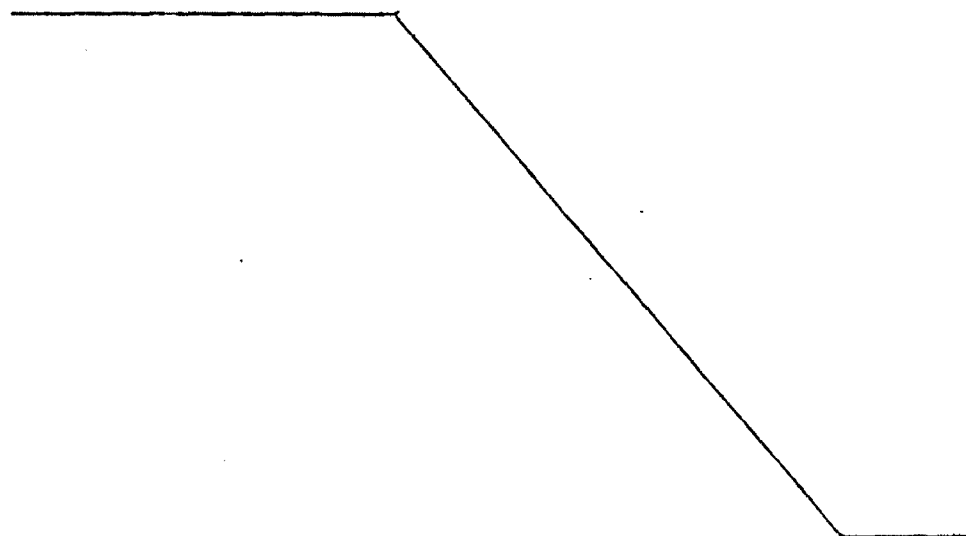
<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u> <u>Milimoles/kg de</u> <u>peso del cuerpo</u> <u>oral</u>	<u>Variación media en %</u> <u>de la eliminación de</u> <u>potasio 1)</u>	<u>Cociente</u> <u>Na/k</u>
T 2378	40	11,2	5,70
	80	32,7	6,49
T 2453	40	- 2,0	6,52
	80	+ 0	9,63
T 2455	40	13,3	6,88
	80	- 23,5	12,93
T 2458	40	49,0 ⁺	5,60
	80	37,7	8,06
T 2464	40	9,2	8,94
	80	- 1,0	10,74
T 2481	40	- 4,1	6,04
	80	16,3	7,34
T 2493	40	35,7	7,74
	80	34,7	7,88

1) Con relación al valor medio de la eliminación de K⁺ de los controles.

20

25

30



1 También con respecto a su toxicidad, los compuestos conforme al invento se diferencian de manera ventajosa de los diuréticos antieliminadores de potasio hasta ahora conocidos.

5 En las tablas 3 y 3A se comparan las dosis letales medias para el ratón, en administración por vía oral (determinación de la LD₅₀ por el procedimiento de LICHTFEL & WILCOXON: J. Pharmacol. exp. Ther. 96,99 (1949))

10

15

20

25

30

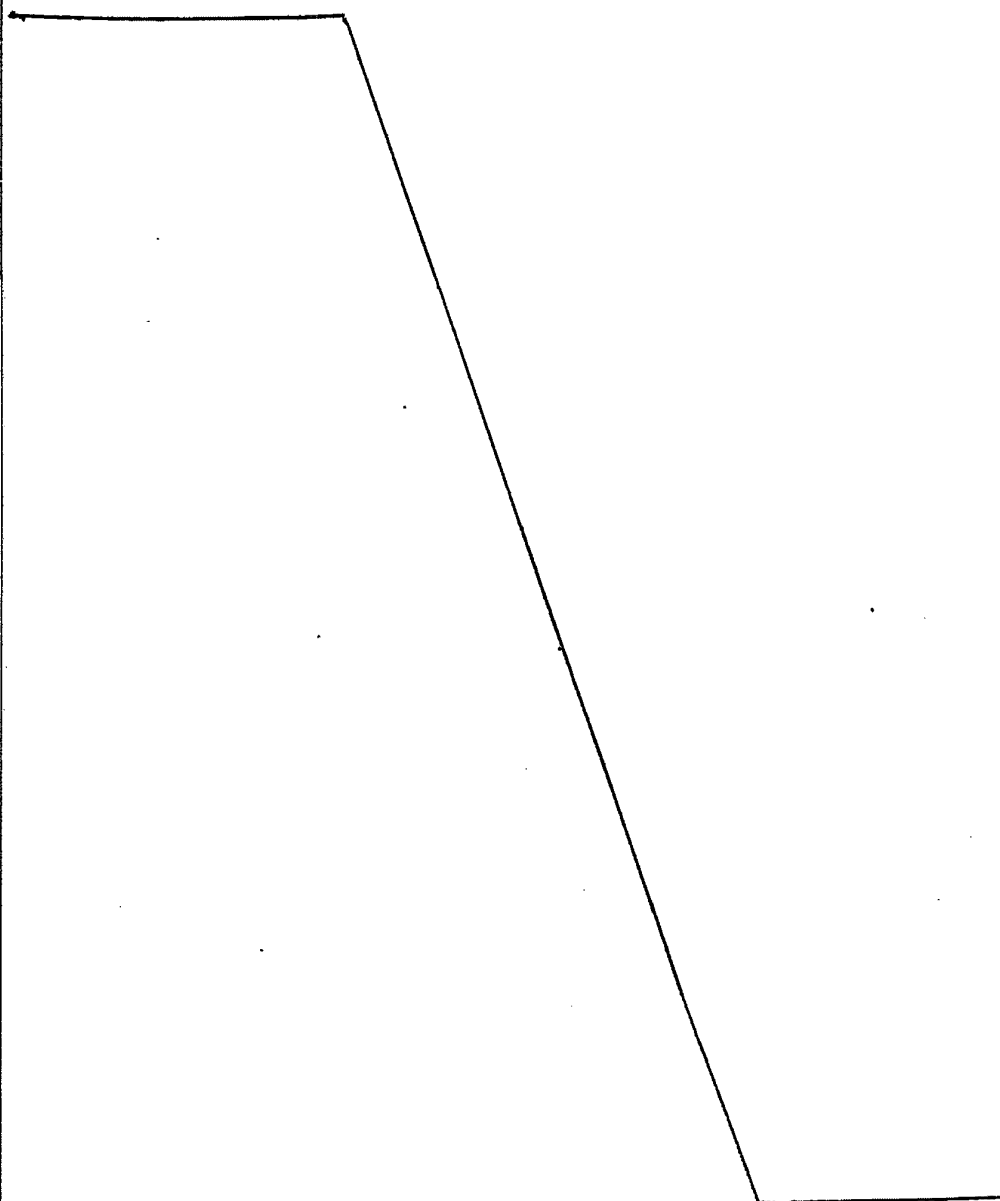


TABLA 3

Comparación de la toxicidad para el ratón

	Sustancia	LD ₅₀ mg/kg peso del cuerpo, via oral, tiempo de observacion: 7 - días; 95% de límites de confianza entre paréntesis
1		
5		
	T 1523	> 3200
	T 1856	2200 (1209 - 4004)
10	T 1857	3825 (2675 - 5470)
	T 1882	3400 (2656 - 4352)
	T 2111	4450 (3560 - 5563)
	T 2129	> 3200
	T 2152	
15	T 2237	> 6400
	T 2258	> 4500
	T 2259	560 (444 - 706)
	T 2266	> 3200
	T 2310	520 (361 - 749)
20	T 2350	> 4500
	2.4.7-triamino-6-fenil-pteridina	aprox. 300 (1)
	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-piracín-carboxamida	70 (2)
25		
		(1) CLARKE, D.: Identification of Drugs, pag. 581, Londres, Pharmaceutical Press 1971
		(2) ERHARD, G. y H. RUSCPIG (Hsg.) Arzneimittel, 2ª edición, tomo 2º, pag. 351 Weinheim/Bergstr., Editorial Chemie, 1.972.
30		

1

TABLA 3-A

Comparación de la toxicidad para el ratón

5

Sustancia LD₅₀ mg/kg de peso del cuerpo
vía oral, tiempo de observación: 7 días, 95% de límites
de confianza entre paréntesis

10

T 2378	>1600
T 2453	700 (569 - 841)
T 2455	>4550
T 2458	>3200
T 2464	>4550
T 2481	3775 (3341 - 4266)
T 2493	3610 (2597 - 5018)

15

20

25

30

1 Los compuestos pueden ser aplicados en la medicina humana o veterinaria, tanto en forma libre, como también en forma de sus sales, por vía oral o parenteral, y mezclados con vehículos usuales de medicamentos.

5 Como sustancias portadoras pueden considerarse materias inorgánicas u orgánicas que sean apropiadas para administración parenteral o enteral, y que no reaccionen con los compuestos conforme al invento (agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, etcétera).

10 Para la aplicación por vía parenteral sirven en especial soluciones, acuosas u oleosas, así como emulsiones, suspensiones, implantaciones o supositorios.

15 Para la administración por vía enteral pueden emplearse asimismo tabletas o grageas.

De acuerdo con el invento han sido hallados los nuevos compuestos reseñados a continuación:

- 1.) 1-(4'-metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1).
- 20 2.) 1-(4'-metoxi-2'-metil-5'-terc.-butil-fenil)-1-fenil-2-pirrolidiono-propanol-(1).
- 3.) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butil-fenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1).
- 4.) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropil-fenil)-1-(3".4"-dimetoxi-fenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 25 5.) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-hexilfenil)-1-fenil-2-pirrolidino-propanol-(1).
- 6.) 1-(7'.8'-dimetilcromanil-(6'))-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1).

30

- 1 7.) 1-(4'-metoxi-2'.3'.5'.6'-tetrametilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1)
- 8.) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 5 9.) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 10.) 1-(2'-metoxi-5'-terc.-butilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1).
- 10 11.) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropil-fenil)-1-(4"-metoxi-3".5"-dimetilfenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 12.) 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 13.) 1-(3'-cloro-6'-metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-pirrolidino-propanol-(1).
- 15 14.) 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 15.) 1-(3'-cloro-6'-metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-pirrolidino-propanol-(1).
- 16.) 1-(3'.4'-metilendioxi-6'-alilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 20 17.) 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 18.) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(2".4"-dimetoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 25 19.) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(2"--(6 4" hidroxi-4" (6 2")-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).
- 20.) 1 - (2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(3".4"-dimetoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).

30

Los ejemplos siguientes explican los procedimientos de obtención de los diversos compuestos conforme al invento.

1 Ejemplo 1 (T 1523)

26 g de α -piperidinopropiofenona se vierten en una so-
lución Grignard a base de 4 g de magnesio y 40 g de 4-bromo-
timolmetiléter en 200 ml de éter. Después de hervir durante
5 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre
hielo, se acidula levemente con ácido clorhídrico, y los
cristales precipitados de la mezcla se extraen con ayuda de
un filtro de vacío. Los cristales se lavan ulteriormente con
éter y, todavía húmedos, se incorporan a una mezcla de una
10 solución concentrada de amoníaco con éter de petróleo. Des-
pués de remover brevemente, se disuelven los cristales. Se
separa el extracto de éter de petróleo, se seca con potasa,
y seguidamente se expulsa el éter de petróleo mediante eva-
poración. Quedan 23,7 g de 1-(4'-metoxi-2'-metil-5'isopro-
15 pilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1), con un punto
de fusión de 134° C - 135° C.

Ejemplo 2 (T 1856)

22 g de α -pirrolidinopropiofenona se agregan a una solu-
ción Grignard a base de 7,3 g de magnesio, 38,5 g de 4-bromo-
20 5-metil-2-terc.-butil-anisol y 28,2 g de 1.2.dibromoetano en
300 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a reflujo,
se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y se acidula
con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados de la mez-
cla de agua y éter se extraen con ayuda de un filtro de va-
25 cío, se lavan después con éter, y se incorporan a una mez-
cla de una solución concentrada de amoníaco con éter. Des-
pués de remover brevemente, se disuelven los cristales. El
extracto de éter se separa, se lava con potasa, y se expulsa
el éter mediante evaporación. El aceite viscoso de color par-
30 do restante se disuelve en un poco de isopropanol. Al cabo de

1 poco tiempo cristalizan 28,2 g de 1-(4'-metoxi-2'-metil-5'-
terc.-butil-fenil)-1-fenil-2-pirrolidino-propanol(1) con un
punto de fusión de 112° C-113° C. La base puede ser recris-
talizada desde isopropanol, y funde entonces a 113°-114° C.

5 Ejemplo 3 (T 1857)

15 15 g de α -piperidinopropiofenona se vierten en una so-
lución Grignard a base de 7,3 g de magnesio, 38,5 g de 6-bro-
mo-2-metil-4-terc.-butil-anisol y 28,2 g de 1.2-dibromoeta-
no en 300 ml de éter. Al cabo de hervir durante 4 horas a
10 reflujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y se
acidula con ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se
separa, al igual que la capa oleosa intermedia, se convier-
ten conjuntamente en alcalinas con una solución acuosa con-
centrada de amoniaco, y la base que precipita se recibe en
15 éter. Después de expulsado el éter mediante evaporación,
quedan 26,5 g de un aceite viscoso color pardo, del que des-
pués de mezclado en un mortero con isopropanol, cristalizan
21,5 g de 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butil-fenil)-1-fe-
nil-2-piperidino-propanol-(1) con un punto de fusión de 86°
20 C - 87° C. El compuesto puede ser recristalizado desde iso-
propanol, fundiendo entonces a 87° C - 88° C.

Ejemplo 4 (T 1882)

25 12 g de 1-(3'.4'-dimetoxifenil)-2-piperidino-propanona-
(1) se vierten en una solución Grignard a base de 7,3 g de
magnesio, 40,6 g de 4-bromo-2.6-diisopropil-anisol y 28,2 g
de 1.2-dibromoetano en 300 ml de éter. Después de hervir du-
rante 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla de la reacción
sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico. La solución
acuosa ácida se separa junto con la capa oleosa intermedia,
30 se convierten conjuntamente alcalinas con amoniaco acuoso

1 concentrado, y la base que precipita se recibe en éter. Una
vez seco el extracto de éter sobre potasa y después de eva-
porado el éter, quedan 24,7 g de un aceite color pardo ama-
rillento, del que después de tratado en un mortero con iso-
5 propanol, cristalizan 14,8 g de 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopro-
pilfenil)-1-(3".4"-dimetoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1)
Con un punto de fusión en bruto de 118° C - 119° C. Después
de recristalizado desde isopropanol, el compuesto puro funde
a 120° C - 121° C.

10 Ejemplo 5 (T 2111)

7,5 g de α -pirrolidinopropiofenona se vierten en una
solución Grignard obtenida a base de 3,6 g de magnesio, 21,5
g de 2-metil-4-terc.-hexil-6-bromo-anisol, 14.1 g de 1.2-di-
bromoetano y 200 ml de éter. Después de hervir durante 4 ho-
15 ras a reflujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo
y se acidula con ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida
se separa del éter junto con la capa oleosa intermedia, se
convierte conjuntamente con ella en alcalina con ayuda de una
solución acuosa concentrada de amoníaco, y la base que preci-
20 pita se recibe en éter. Después de evaporado el éter secado
sobre potasa, quedan 14,8 g de un aceite pardo, del que al
ser tratado en un mortero con isopropanol, cristalizan 8,3 g
de 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-hexilfenil)-1-fenil-2-pi-
rrolidino-propanol-(1), con un punto de fusión en bruto de
25 96° C - 97° C. Después de una recristalización desde isopro-
panol, el compuesto funde a 97° C - 98° C.

Ejemplo 6 (T 2129)

15 g de α -piperidinopropiofenona en 20 ml de éter se
vierten en una solución Grignard a base de 5,4 g de magnesio,
30 26,5 g de 6-bromo-7.8-dimetilcromato y 20,7 g de 1.2-dibromo-

1 etano en 80 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a
reflujo, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo y se
acidula con ácido clorhídrico, y los cristales precipitados
de la mezcla de agua y éter se extraen con ayuda de un fil-
5 tro de vacío. Los cristales todavía húmedos se mezclan con
una solución acuosa concentrada de amoníaco, y la mezcla se
lava varias veces con éter. Después de secos sobre potasa
los extractos de éter reunidos, se expulsa el éter mediante
evaporación; queda un aceite, que al cabo de poco tiempo
10 termina por cristalizar. Después de la recristalización des-
de metanol se obtienen 5,2 g de 1-(7'.8'-dimetilcromanil-
(6'))-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1) con un punto de fu-
sión de 125° C - 128° C.

Ejemplo 7 (T 2152):

15 18,0 g de α -piperidinopropiofenona se agregan a una so-
lución Grignard obtenida a base de 7,3 g de magnesio, 36,4 g
de 4-bromo-2.3.5.6-tetrametil-anisol, 28,2 g de 1.2-dibromo-
etano y 300 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a
reflujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y se
20 acidula con ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se
separa junto con la capa oleosa intermedia, se convierte al-
calina conjuntamente con ella con ayuda de una solución acuo-
sa concentrada de amoníaco, y la base que precipita se reci-
be en éter. Después de evaporado el éter, queda un aceite
25 pardo, del que después de tratado en un mortero con metanol,
cristalizan 10,5 g de 1-(4'-metoxi-2'.3'.5'.6'-tetrametil-
fenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1) con un punto de fu-
sión de 148° C - 150° C. Después de la recristalización des-
de isopropanol, el compuesto puro funde a 151° C - 152° C.

30

1 Ejemplo 8 (T 2237)

5 10 g de p-metoxi- α -piperidino-propiofenona se vierten en una solución Grignard obtenida a base de 4,8 g de magnesio, 21,1 g de 4-bromo-2.6-diisopropilanisol, 18,8 g de 1.2-dibromoetano y 200 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se separa junto con la capa oleosa intermedia, se alcalinizan conjuntamente con una solución acuosa concentrada de amoníaco, y la base que precipita se recibe en éter. Después de evaporado el éter, quedan 18,2 g de aceite color pardo, del que después de tratado en un mortero con metanol, cristalizan 12,9 g de 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1) con un punto de fusión de 62° C - 64° C. Después de recrystalizado, el producto puro funde a 64° C - 65° C.

15 Ejemplo 9 (T 2258)

20 8 g de p-etoxi- α -piperidino-propiofenona se agregan a una solución Grignard obtenida a base de 4,8 g de magnesio, 27,1 g de 4-bromo-2.6-diisopropilanisol, 18,8 g de 1.2-dibromoetano y 200 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se separa junto con la capa oleosa intermedia, se alcaliniza con una solución acuosa concentrada de amoníaco, y se extrae varias veces agitando con éter. Los extractos de éter unidos se secan sobre potasa, el éter se evapora, y el residuo se trata en un mortero con isopropanol. El 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1) cristalino obtenido, con un punto de fusión en bruto de 81° C - 83° C (8,5 g).

1 funde después de la recristalización desde isopropanol a
84° C - 85° C.

Ejemplo 10 (T 2259)

5 21 g de α -piperidino-propiofenona se agregan a una so-
lución Grignard obtenida a base de 7,3 g de magnesio, 36,4 g
de 2-bromo-4-terc.-butilanol, 28,2 g de 1.2-dibromoetano y
300 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a reflujo,
se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y se acidula
con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados con ello se
10 extraen con ayuda de un filtro de vacío, se recubren con éter
y se remueven con amoníaco acuoso concentrado hasta que los
cristales se disuelven al ser agitados o removidos. Después
de evaporado el éter, quedan 33,3 g de un compuesto parcial-
mente cristalino, que se disuelven en la cantidad necesaria
15 de metanol caliente. Al enfriarse, cristalizan 25,8 g de 1-
(2'-metoxi-5'-terc.-butilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propa-
nol-(1) con un punto de fusión de 139 - 140° C.

Ejemplo 11 (T 2266)

20 10 g de 1-(4'-metoxi-3'.5'-dimetilfenil)-2-piperidino-
propanona-(1) se agregan a una solución Grignard obtenida a
base de 4,8 g de magnesio, 27,1 g de 4-bromo-2.6-diisopropil-
anol, 18,8 g de 1.2-dibromoetano y 200 ml de éter. Después
de hervir durante 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla de
la reacción sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico.
25 Los cristales precipitados se extraen con ayuda de un filtro
de vacío, se recubren con éter, y se mezclan con una solución
acuosa concentrada de amoníaco, hasta que todos los cristales
han quedado disueltos al removerse. El extracto de éter se
separa, y se seca sobre potasa. Después de evaporado el éter,
30 quedan 16,0 g de un compuesto parcialmente cristalino. Des-

1 pués de recristalizar desde isopropanol, se obtienen 10,0 g
de 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxi-3".5"-
dimetilfenil)-2-piperidino-propanol-(1) con un punto de fu-
sión de 118 - 119° C.

5 Ejemplo 12 (T 2310)

12 g de p-metoxi- α -piperidino-propiofenona se agregan
a una solución Grignard obtenida a base de 6,1 g de magnesio,
35,7 g de 4-bromo-2.6-diisopropil-fenetol, 23,5 g de 1.2-di-
bromoetano y 200 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas
10 a reflujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y
se acidula con ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se
separa junto con la capa oleosa intermedia, se alcalinizan
conjuntamente con una solución acuosa concentrada de amonia-
co, y la base que precipita se recibe en éter. Después de eva-
15 porado el éter, quedan 21,7 g de un aceite color pardo, que
disuelto en un poco de isopropanol y acidulado levemente con
ácido perclorhídrico acuoso al 70 %, proporciona después de
removido 18,9 g de perclorato de 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopro-
pilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1) que,
20 una vez recristalizado desde isopropanol, funde a 147° C has-
ta 148° C.

Ejemplo 13 (T 2350)

10 g de α -pirrolidino-propiofenona se agregan a una so-
lución Grignard obtenida a base de 7,3 g de magnesio, 41,5 g
25 de 4-cloro-6-bromo-timolmetiléter, 28,2 g de 1.2-dibromoeta-
no y 300 ml de éter. Después de hervir durante 6 horas a re-
flujo, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y se
acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se
extraen con ayuda de un filtro de vacío, se recubren con éter
30 y se mezclan con una solución acuosa concentrada de amoniaco.

1 hasta que todos los cristales se han disuelto al ser removi-
dos. El extracto de éter se separa y se seca con potasa. Des-
pués de evaporado el éter, quedan 11,1 g de 1-(3'-cloro-6'-
metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-pirrolidino-pro-
5 panol-(1) con un punto de ebullición en bruto de 108° C has-
ta 109° C. Después de la recrystalización desde metanol, el
compuesto puro funde a 112° C - 113° C.

Ejemplo 14 (T 2378)

10 12 g de p-metoxi- α -piperidino-propiofenona se agregan a
una solución Grignard obtenida a base de 12,2 g de magnesio,
80,0 g de 2-(2'.3'-dibromopropil)-4.5-metilendioxi-bromoben-
ceno, 18,8 g de 1.2-dibromoetano y 500 ml de éter. Después de
hervir durante 6 horas a reflujo, se vierte la mezcla de la
reacción sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico. El
15 aceite oscuro que se separa cristaliza en parte al cabo de
algún tiempo. Los cristales se extraen con ayuda de un filtro
de vacío, se lavan con éter, y seguidamente se descomponen
con una solución acuosa concentrada de amoníaco. La base li-
bre se recibe en éter, y el extracto de éter se seca sobre
20 potasa, Después de evaporado el éter, quedan 4,8 g de 1-(3'.
4'-metilendioxi-6'alilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-
propanol-(1), con un punto de fusión de 117 - 130° C. Des-
pués de tratado con carbón activo y de recrystalizado desde
isopropanol, el compuesto puro tiene un punto de fusión de
25 132 - 133,5° C.

Ejemplo 15 (T 2453)

30 10 g de p-etoxi- α -piperidino-propiofenona, disueltos en
100 ml de éter, se agregan a una solución Grignard a base de
7,3 g de magnesio, 42,8 g de 4-bromo-2.6-diisopropilfenetol
y 28,2 g de 1.2-dibromoetano en 100 ml de éter. Después de

1 hervir durante 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla de la
reacción sobre hielo y se acidula la mezcla con ácido clorhí-
drico. La capa oleosa intermedia se separa junto con la solu-
ción acuosa ácida, se alcalinizan conjuntamente con una solu-
5 ción acuosa concentrada de amoniaco, y la base que precipita
se recibe en éter. Después de evaporado el éter secado sobre
potasa, queda un aceite de color pardo (23 g), que se disuel-
ve en 20 ml de isopropanol. Al acidular gota a gota con áci-
do perclorhídrico acuoso al 70 %, cristalizan 17,4 g de per-
10 clorato de 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxife-
nil)-2-piperidino-propanol-(1), con un punto de fusión de
160 - 161° C (bajo descomposición). Después de una recrista-
lización desde isopropanol, el perclorato puro funde a 161 -
162° C. La base libre se libera del perclorato con un poco de
15 lejía sódica concentrada, se recibe en éter, y se seca sobre
potasa. Después de evaporado el éter, queda el 1-(4'-etoxi-
3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxifenil)-2-piperidino-propa-
nol-(1) en forma de aceite viscoso incoloro (14,0 g). Median-
te la adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico,
20 se puede transformar la base libre en el hidrocioruro corres-
pondiente, que haya sido elegido como forma de administración
para los ensayos farmacológicos.

Ejemplo 16 (T 2455)

25 7 g de 2.4-dimetoxi- α -piperidino-propiofenona en 100
ml de éter se agregan a una solución Grignard obtenida a ba-
se de 7,3 g de magnesio, 38,6 g de 2-metoxi-3-metil-5-terc.-
butil-bromobenceno, 28,2 g de 1.2-dibromoetano y 200 ml de
éter. Después de hervir durante 6 horas a reflujo, se vierte
la mezcla de la reacción sobre hielo y se acidula con ácido
30 clorhídrico. El éter se separa y es desechado, mientras que

1 la fase acuosa ácida se alcaliniza con una solución acuosa
concentrada de amoniaco, y se extrae varias veces con éter.
Los extractos de éter reunidos se secan sobre potasa, y des-
pués se expulsa el éter mediante evaporación. El aceite par-
5 duzco restante (13,4 g) cristaliza al mezclarse en un mortero
con un poco de isopropanol. El 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-
terc.-butilfenil)-1-(2".4"-dimetoxifenil)-2-piperidino-propa-
nol-(1) puro, con un punto de fusión de 133,5 - 135° C, se
obtiene después de recristalizado dos veces, cada una de
10 ellas desde aproximadamente 200 ml de isopropanol.

Ejemplo 17 (T 2458)

5 g de 2-metoxi-4-hidroxi-(o respectivamente 2-hidroxi-
4-metoxi)- α -piperidino-propiofenona (subproducto obtenido en
la síntesis de la 2.4-dimetoxi-propiofenona, etapa previa de
15 la 2.4-dimetoxi- α -piperodino-propiofenona. El subproducto
fenólico se broma exactamente lo mismo que el producto prin-
cipal, y después se hace reaccionar con piperidina.), disuel-
tos en 100 ml de éter, se agregan a una solución Grignard a
base de 7,3 g de magnesio, 38,6 g de 2-metoxi-3-metil-5-terc.-
20 butil-bromobenceno, 28,2 g de 1.2-dibromoetano y 150 ml de
éter. La mezcla de la reacción se hierve durante 4 horas a
reflujo, después se vierte sobre hielo, y se acidula con áci-
do clorhídrico. La mezcla se agita vigorosamente, y después
se separa el éter. El éter separado se extrae varias veces
25 agitando con ácido clorhídrico semiconcentrado. Las soluciones
acuosas ácidas reunidas se recubren con 200 ml de éter, y se
agrega a gotas una solución acuosa concentrada de amoniaco,
hasta que el valor pH de la mezcla asciende a 8. Se separa
entonces el éter, la solución acuosa, débilmente alcalina, se
30 extrae varias veces con éter, y los extractos reunidos de la

1 solución amoniaca se secan sobre sulfato sódico. Después de
evaporado el éter quedan 14,5 g de un aceite color pardo, que
una vez mezclado en un mortero con un poco de isopropanol,
termina por cristalizar en parte. Los cristales (5,2 g con
5 un punto de fusión de 146 - 148° C) se extraen con ayuda de
un filtro de vacío, y se recristalizan varias veces desde
isopropanol. El punto de fusión del 1-(2'-metoxi-3'-metil-
5'-terc.-butilfenil)-1-(2"-metoxi-4"-hidroxifenil- (o respec-
tivamente 2"-hidroxi-4"-metoxifenil)-2-piperidino-propanol-
10 (1) puro es entonces de 153,5 - 155° C.

Ejemplo 18 (T 2464)

7,0 g de 3.4-dimetoxi- α -piperidinopropiofenona, di-
sueltos en 100 ml de éter, se agregan a una solución Grignard
a base de 7,3 g de magnesio, 38,6 g de 2-metil-6-bromo-4-
15 terc.-butilanol, 28,2 g de 1.2-dibromoetano y 100 ml de
éter. La mezcla de la reacción se hierve durante 4 horas a
reflujo, y después se vierte sobre hielo. Después de acidu-
lar con ácido clorhídrico y de remover, se forman 3 capas.
La capa superior (éter) se separa y se desecha, mientras que
20 la capa acuosa inferior y la capa oleosa intermedia se recu-
bren conjuntamente con éter nuevo, y a continuación se alcali-
nizan con una solución acuosa concentrada de amoníaco. Se
separa el éter de por encima de la solución alcalina, se se-
ca sobre potasa y se evapora. Quedan 13,4 g de un aceite
25 color pardo claro, que se disuelve en 100 ml de metanol ca-
liente. Al enfriar cristalizan 8,3 g de 1-(2'-metoxi-3'-me-
til-5'-terc.-butilfenil)-1-(3".4"-dimetoxifenil)-2-piperidi-
nopropanol-(1) con un punto de fusión de 125 - 126° C. El
punto de fusión del compuesto puro, después de tratado con
30 carbón activo y de recristalizado 2 veces desde metanol, es

1 de 127 - 128° C.

Ejemplo 19 (T 2481)

5 6,0 g de 4-benciloxi-3.5-diisopropil- α -piperidino-propiofenona en 100 ml de éter se agregan a una solución Grignard a base de 7,3 g de magnesio, 30,2 g de 2-bromo-4-metilani-
sol, 28,2 g de 1.2-dibromoetano y 100 ml de éter. Después de hervir durante 4 horas a reflujo, se vierte la mezcla sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico. La capá oleosa intermedia que se forma con ello, se separa junto con la fase acuosa, mezclándose y agitándose conjuntamente con éter y
10 una solución acuosa concentrada de amoniaco. El extracto de éter así obtenido se separa, se seca sobre potasa y se evapora el éter. El aceite residual de color paráo (12,1 g) se disuelve en 40 ml de isopropanol, se acidula con ácido pí-
15 crico isopropanólico. Cristalizan con ello 12,2 g de picrato con un punto de fusión en bruto de 95-100° C. Una vez recristalizado desde isopropanol, el picrato puro funde a 99-101° C. El 1-(2'-metoxi-5'-metilfenil)-1-(4"-benciloxi-3"-5"-diisopropilfenil)-2-piperidino-propanol-(1) se obtiene
20 como aceite incoloro, descomponiendo para ello el picrato puro con etanolamina conforme a la prescripción de I.A. Kaye et al (J. Amer.chem.Soc. 72, 5752 (1950)). Mediante adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico acuoso, se puede transformar la base libre en el hidrocioruro correspondiente, que hubiera sido elegido como forma de administración para los ensayos farmacológicos.

25 Ejemplo 20 (T 2493)

30 5 g de 4-metoxi-3.5-dimetil- α -(metil-terc.-butilamino)-propiofenona en 100 ml de éter se agregan a una solución Grignard a base de 7,3 g de magnesio, 35,3 g de 6-bromo-4-

1 cloro-2-metilanisol, 28,2 g de 1.2-dibromoetano y 100 ml de
éter, y se hierven durante 4 horas en el condensador de re-
flujo. A continuación se vierte la mezcla sobre hielo, y se
5 acidula con ácido clorhídrico. La mezcla producida se agita
en un embudo separador, y el éter se separa y se desecha.
La fase acuosa o la capa oleosa intermedia se alcalinizan
conjuntamente con una solución acuosa concentrada de amonia-
co, y se extraen con éter. Este extracto de éter se seca so-
bre potasa, y se expulsa el éter mediante evaporación. Que-
10 dan 10,1 g de un aceite alcalino color pardo, que se disuel-
ve en 20 ml de metanol y se mezcla con una solución satura-
da de ácido pícrico metanólica, hasta que la solución de por
encima de los cristales precipitados reacciona de manera
ácida. El picrato bruto de 1-(6'-metoxi-5'-metil-3'-clorofe-
15 nil)-1-(4"-metoxi-3".5"-dimetilfenil)-2-(metil-terc.-butil-
amino)-propanol así obtenido (9,4 g) tiene un punto de fu-
sión de 179 - 180° C. El picrato puro que, después de re-
cristalizado dos veces desde metanol, funde a 185 - 186° C,
se descompone con etanolamina conforme a la prescripción de
20 I.A.Kaye et al (J. Amer.chem.Soc. 72, 5752 (1950)). El 1-
(3'cloro-6'metoxi-5'-metilfenil)-1-(4"-metoxi-3".5"-dimetil-
fenil)-2-(N-metil-terc.-butilamino)-propanol oleoso e incol-
loro así obtenido puede, mediante la adición de la cantidad
calculada de ácido clorhídrico acuoso, ser transformado en
25 el hidrocioruro correspondiente. que hubiera sido elegido
como forma de administración para los ensayos farmacológi-
cos.

Los α , α -difetil- β -dialcoholamino-propanoles se obtie-
nen de la manera siguiente:

30 15 a 110 milimoles (56 milimoles por término medio) de

1 α -dialcoholamino-propiofenona sustituida, disueltos en 100
ml de éter, se agregan a una solución Grignard obtenida a
base de 7,3 g (300 milimoles) de magnesio, 150 milimoles de
bromobenceno sustituido, 28,2 g (150 milimoles) de 1.2-di-
5 bromoetano y 150 ml de éter. Después de hervir durante 4 a 6
horas a reflujo, se vierte la mezcla sobre hielo y se acidu-
la con ácido clorhídrico. La elaboración de la carga de ca-
da caso depende
de si se forma tan solo una fase acuosa y una etérica (va-
riante A),
10 de si además de la fase acuosa y la etérica, se forma una
capa oleosa intermedia (variante B),
de si la capa oleosa intermedia cristaliza totalmente al ca-
bo de breve tiempo, o
15 de si hay que aislar el compuesto fenólico (variante D).

Variante A

Se separa el éter de por encima de la fase acuosa áci-
da, y se desecha. Se alcaliniza después la fase acuosa áci-
da con una solución acuosa concentrada de amoníaco, y se ex-
20 trae varias veces con éter. Los extractos de éter reunidos
se secan sobre potasa. Después de evaporado el éter, queda
 α, α -difeníl- β -dialcoholamino-propanol sustituido.

Variante B

25 Se separa la capa superior (éter), y se desecha, mien-
tras que la capa acuosa inferior y la capa oleosa interme-
dia se recubren con éter nuevo, y se alcalinizan conjunta-
mente con una solución acuosa concentrada de amoníaco. Se
remueve entonces o agita hasta que la capa oleosa interme-
dia se ha disuelto en la mezcla alcalina de agua y éter. Se
30 separa el éter, y se seca sobre potasa. Después de evaporado

1 el éter, queda el α, α -difenil- β -dialcoholamino-propanol
sustituído.

Variante C

5 Se extraen los cristales con ayuda de un filtro de va-
cío, se lavan después con éter y, todavía húmedos por el
éter, se incorporan a una solución acuosa concentrada de
amoníaco. La mezcla de los cristales con la emulsión amonia-
cal de agua y éter se remueve hasta que todos los cristales
10 han quedado disueltos. Se separa entonces el éter, y se se-
ca sobre potasa. Después de evaporado el éter, queda el α, α -
difenil- β -dialcoholamino-propanol sustituido.

Variante D

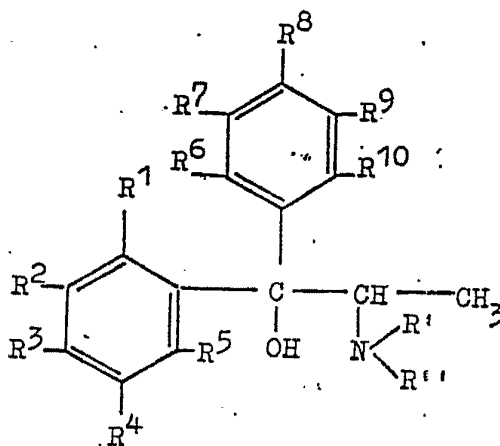
15 Después de removida cuidadosamente la mezcla acidulada
de la reacción, se separa el éter y se remueve varias veces
con ácido clorhídrico semiconcentrado. Las soluciones acuo-
sas ácidas reunidas se recubren con aproximadamente 200 ml
de éter, y se mezclan con una solución acuosa concentrada
de amoníaco, hasta que el valor pH asciende a 8. Se separa
20 entonces el éter, la solución acuosa se extrae varias veces
con éter nuevo, y los extractos de éter reunidos se secan
sobre sulfato sódico recién calcinado. Después de evaporado
el éter, queda el α, α -difenil- β -dialcoholamino-propanol
sustituido.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la obtención de α, α -diaril-
 β -(terc.-amino)-propanoles de la fórmula

30



10

en la que

R' y R'' representan alcoholo inferior con en cada caso 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado, pudiendo R' y R'' eventualmente formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 ó 6 eslabones, y

15

R¹ a R¹⁰ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoholo (de cadena recta o ramificado, con en cada caso 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo, alcoxi inferior (con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo dos sustituyentes contiguos formar conjuntamente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, con uno o dos heteroátomos), benciloxi o átomos de halógeno,

20

caracterizado porque, disueltos en éter,

25

- a) una α -piperidinopropiofenona o un compuesto a base de ella, o
- b) una α -pirrolidinopropiofenona o un compuesto a base de ella, o
- c) un compuesto de piperidinopropanona-(1),

30

se agregan a una solución Grignard a base de magnesio y

- 1 a) un compuesto halogenado, alcoholado de anisol, o
b) un dialcoholcromano, o
c) un alcohol-fenetol halogenado, o
d) un compuesto de bromobenceno, o
5 e) un timolmetiléter halogenado
y se agrega 1.2-dibromoetano y éter, a continuación de lo
cual se hierve a reflujo, y la mezcla obtenida de la reac-
ción
a) se vierte sobre hielo y se acidula con ácido clorhídri-
10 co, extrayéndose con ayuda de un filtro de vacío los
cristales precipitados de la mezcla, que se lavan, y
terminando de cristalizar el producto final desde una
mezcla de una solución de amoníaco y éter de petróleo,
o bien
15 b) se vierte sobre hielo y se acidula con ácido clorhídri-
co, se separa la solución acuosa y la capa oleosa inter-
media, se alcalinizan conjuntamente con una solución de
amoníaco, se recibe en éter la base precipitada, y mez-
clando en un mortero con isopropanol, termina de cris-
20 talizar el producto final, en especial los compuestos
1) 1-(4'-metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-
piperidino-propanol-(1);
2) 1-(4'-metoxi-2'-metil-5'-terc-butil-fenil)-1-fenil-
2-pirrolidino-propanol-(1);
25 3) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butil-fenil)-1-fenil-
2-piperidino-propanol-(1);
4) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropil-fenil)-1-(3".4"-di-
metoxi-fenil)-2-piperidino-propanol-(1);
30 5) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-hexilfenil)-1-fenil-
2-pirrolidino-propanol-(1);

- 1 6) 1-(7'.8'-dimetilcromanil-(6'))-1-fenil-2-piperidino-
 propanol-(1);
- 7) 1-(4'metoxi-2'.3'.5'.6'-tetrametilfenil)-1-fenil-2-
 piperidino-propanol-(1);
- 5 8) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxi-
 fenil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 9) 1-(4'metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxife-
 nil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 10 10) 1-(2'-metoxi-5'-terc.-butilfenil)-1-fenil-2-piperi-
 dino-propanol-(1);
- 11) 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropil-fenil)-1-(4"-metoxi-
 3".5"-dimetilfenil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 12) 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxife-
 nil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 15 13) 1-(3'-cloro-6'metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-
 fenil-2-pirrolidino-propanol-(1);
- 14) 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxife-
 nil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 15) 1-(3'-cloro-6'metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-
20 fenil-2-pirrolidino-propanol-(1);
- 16) 1-(3'.4'-metilendioxi-6'-alilfenil)-1-(4"-metoxife-
 nil)-e-piperidino-propanol-(1);
- 17) 1-(4'etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4'-etoxife-
 nil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 25 18) 1-(2'-metoxi-3'metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(2".4"-
 dimetoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1);
- 19) 1-(2'metoxi-3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(2"- (ó
 4") hidroxi-4" (ó 2")-metoxifenil)-2-piperidino-pro-
 panol-(1);
- 30 20) 1-(2'-metoxi-3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(3".4"-
 dimetoxifenil)-2-piperidino-propanol-(1).

1 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque 56 milimoles por término medio de
2 α -dialcoholaminopropiofenona, disueltos en 100 ml de éter,
3 se agregan a una solución Grignard obtenida a base de 7,3 g
5 de magnesio, 150 milimoles de bromobenceno sustituido, 150
6 milimoles de 1,2-dibromoetano y 150 ml de éter, vertiéndose
7 la mezcla de la reacción, después de hervir durante 4 a 6
8 horas a reflujo, sobre hielo, y acidulándose con ácido clor-
9 hídrico, después de lo cual se elaboran
10 a) las fases acuosa y etérica obtenidas, o
11 b) las fases acuosa y etérica con la capa oleosa interme-
12 dia, o
13 c) la capa oleosa intermedia acabada de cristalizar al cabo
14 de breve tiempo, o
15 d) la fase que contiene el compuesto fenólico que se pre-
16 tende aislar.

17 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
18 2, caracterizado porque, de las fases acuosa y etérica ob-
19 tenidas, se separa y desecha el éter existente sobre la fa-
20 se acuosa, después de lo cual se alcaliniza la fase acuosa
21 ácida con una solución acuosa concentrada de amoniaco, y se
22 extrae varias veces con éter, después de lo cual se secan
23 sobre potasa los extractos de éter reunidos y, una vez eva-
24 porado el éter, se obtiene el α, α -difeníl- β -dialcoholami-
25 no-propanol sustituido.

26 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
27 2, caracterizado porque, de las fases acuosa y etérica ob-
28 tenidas con capa oleosa intermedia, se separa y desecha el
29 éter, después de lo cual se recubren con éter nuevo la capa
30 acuosa inferior y la capa oleosa intermedia, y se alcalini-

1 zan conjuntamente con una solución acuosa concentrada de
amoniaco, se remueven o agitan hasta que la capa oleosa in-
termedia se ha disuelto en la mezcla alcalina de agua y éter,
a continuación de lo cual se separa el éter y se seca sobre
5 potasa, y después de evaporado el éter, se obtiene el α, α -
difenil- β -dialcoholamino-propanol sustituido.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
2, caracterizado porque de la capa oleosa intermedia obte-
nida, que cristaliza al cabo de breve tiempo, se extraen
10 los cristales con ayuda de un filtro de vacío, se lavan se-
guidamente con éter y, húmedos todavía por el éter, se in-
corporan a una solución concentrada de amoniaco, a continua-
ción de lo cual se agita la mezcla de cristales con la emul-
sión amoniacal de agua y éter, hasta que todos los cristales
15 se han disuelto, separándose seguidamente el éter y secándo-
se sobre potasa, con lo que, una vez evaporado el éter, se
obtiene el α, α -difenil- β -dialcoholamino-propanol susti-
tuido.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
20 2, caracterizado porque de la fase que contiene el compues-
to fenólico que se pretende aislar, y una vez agitada la
mezcla acidulada de la reacción, se separa el éter y se agi-
ta varias veces con ácido clorhídrico semiconcentrado, recu-
briéndose las soluciones acuosas ácidas reunidas con aproxi-
25 madamente 200 ml de éter, y mezclándose con una solución
acuosa concentrada de amoniaco, hasta que el valor pH as-
ciende a 8, después de lo cual se separa el éter, la solu-
ción acuosa se extrae varias veces con éter nuevo, los ex-
tractos de éter reunidos se secan sobre sulfato sódico re-
30 ción calcinado y, después de evaporado el éter, se obtiene

1 el α, α -difenil- β -dialcoholamino-propanol sustituido.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-
2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-
5 (1), se agrega α -piperidinopropiofenona a una solución
Grignard a base de magnesio y 4-bromotimolmetiléter en éter,
elaborándose los cristales precipitados de la mezcla de la
reacción.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
10 1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-
2'-metil-terc.-butil-fenil)-1-fenil-2-pirrolidino-propanol-
(1), se agrega α -pirrolidinopropiofenona a una solución
Grignard a base de magnesio, 4-bromo-5-metil-2-terc.-butil-
anisol y 1.2-dibromoetano en éter, elaborándose los crista-
15 les precipitados de la mezcla de la reacción.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-
3'-metil-5'-terc.-butil-fenil)-1-fenil-2-piperidino-propa-
nol-(1), se agrega α -piperidinopropiofenona a una solución
20 Grignard a base de magnesio, 6-bromo-2-metil-4-terc.-butil-
anisol y 1.2-dibromoetano en éter, elaborándose la fase lí-
quida obtenida de la mezcla de la reacción.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-
25 3'.5'-diisopropil-fenil)-1-(3".4"-dimetoxifenil)-2-piperidi-
no-propanol-(1), se agrega 1-(3'.4'-dimetoxifenil)-2-piperi-
dino-propanol-(1) a una solución Grignard a base de magnesio,
4-bromo-2.6-diisopropilanisol y 1.2-dibromoetano, y se ela-
bora la fase líquida obtenida de la mezcla de la reacción.

30 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

1 1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-
3'-metil-5'-terc.-hexilfenil)-fenil-2-pirrolidino-propanol-
(1), se agrega α -pirrolidinopropiofenona a una solución
5 Grignard a base de magnesio, 2-metil-4-terc.-hexil-6-bromo-
anisol, 1.2-dibromoetano y éter, y se elabora la fase líquida
obtenida de la mezcla de la reacción.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,
1 caracterizado porque, para la obtención de 1-(7'.8'-dime-
tilcromanil-(6')-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1)), se agre-
10 ga α -piperidinopropiofenona en éter a una solución Grignard
a base de magnesio, 6-bromo-7.8-dimetil-cromano y 1.2-dibro-
moetano en éter, y se elaboran los cristales precipitados de
la mezcla de la reacción.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
15 1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-
2'.3'.5'.6'-tetrametilfenil-2-piperidino-propanol-(1)), se
agrega α -piperidinopropiofenona a una solución Grignard a
base de magnesio, 4-bromo-2.3.5.6-tetrametilanol, 1.2-di-
bromoetano y éter, y se elabora la fase líquida obtenida de
20 la mezcla de la reacción.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-
3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-pro-
panol-(1), se agrega p-metoxi- α -piperidino-propiofenona a
25 una solución Grignard a base de magnesio, 4-bromo-2.6-diiso-
propilanol, 1.2-dibromoetano y éter, y se elabora la fase
líquida obtenida de la mezcla de la reacción.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-
3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxifenil)-2-piperidino-pro-
30

1 panol-(1), se agrega p-etoxi- α -piperidinopropiofenona a una solución Grignard a base de magnesio, 4-bromo-2.6-diisopropilanol, 1.2-dibromoetano y éter, y se elabora la fase líquida obtenida de la mezcla de la reacción.

5 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1. caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-5'-terc.-butilfenil)-1-fenil-2-piperidino-propanol-(1), se agrega α -piperidino-propiofenona a una solución Grignard a base de magnesio, 2-bromo-4-terc.-butilanol, 1.2-dibromoetano y éter, y se elaboran los cristales precipitados de la mezcla de la reacción.

10 17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-metoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxi-3".5"-dimetilfenil)-2-piperidino-propanol-(1), se agrega 1-(4'-metoxi-3'.5'-dimetilfenil)-2-piperidino-propanol-(1) a una solución Grignard a base de magnesio, 4-bromo-2.6-diisopropilanol, 1.2-dibromoetano y éter, y se elaboran los cristales precipitados de la mezcla de la reacción.

15 18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-etoxi-3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-metoxi-fenil)-2-piperidino-propanol-(1), se agrega p-metoxi- α -piperidino-propiofenona a una solución Grignard a base de magnesio, 4-bromo-2.6-diisopropil-fenetol, 1.2-dibromoetano y éter, y se elabora la fase líquida obtenida de la mezcla de la reacción.

20 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(3'-cloro-6'-metoxi-2'-metil-5'-isopropilfenil)-1-fenil-2-pirrolidino-propanol-(1), se agrega α -pirrolidino-propiofenona a una

1 solución Grignard a base de magnesio, 4-cloro-6-bromo-timol-
metiléter, 1.2-dibromoetano y éter, y se elaboran los cris-
tales precipitados de la mezcla de la reacción.

5 20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(3'.4'-meti-
lendioxi-6'alilfenil)-1-(4"-metoxifenil)-2-piperidino-propa-
nol-(1), se agrega p-metoxi- α -piperidino-propiofenona a una
solución Grignard a base de magnesio, 2-(2'.3'-dibromopro-
pil)-4.5-metilendioxi-bromobenceno, 1.2-dibromoetano y éter,
10 y se elaboran los cristales precipitados de la mezcla de la
reacción.

15 21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(4'-etoxi-
3'.5'-diisopropilfenil)-1-(4"-etoxifenil)-2-piperidino-pro-
panol-(1), se agrega p-etoxi- α -piperidino-propiofenona disuel-
ta en éter a una solución Grignard a base de magnesio, 4-bro-
mo-2.6-diisopropilfenetol, 1.2-dibromoetano y éter, y se ela-
bora la fase líquida obtenida de la mezcla de la reacción.

20 22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-
3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(2".4"-dimetoxifenil)-2-pi-
peridino-propanol-(1), se agrega 2.4-dimetoxi- α -piperidino-
propiofenona en éter a una solución Grignard a base de mag-
nesio, 2-metoxi-3-metil-5-terc.-butil-bromobenceno, 1.2-di-
25 bromoetano y éter, y se elabora la fase líquida obtenida de
la mezcla de la reacción.

30 23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-
3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(2"-metoxi-4"-hidroxifenil-
(o respectivamente 2"-hidroxi-4"-metoxifenil)-2-piperidino-

1 propanol-(1), se agrega 2-metoxi-4-hidroxi-(o respectivamen-
te 2-hidroxi-4-metoxi)- α -piperidinopropiofenona disuelta en
éter a una solución Grignard a base de magnesio, 2-metoxi-
3-metil-5-terc.-butil-bromobenceno, 1.2-dibromoetano y éter,
5 y se elabora la fase líquida obtenida de la mezcla de la
reacción.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-
3'-metil-5'-terc.-butilfenil)-1-(3".4"-dimetoxifenil)-2-pi-
10 peridino-propanol-(1), se agrega 3.4-dimetoxi- α -piperidino-
propiofenona disuelta en éter a una solución Grignard a base
de magnesio, 2-metil-6-bromo-4-terc.-butilanol, 1.2-dibromo-
etano y éter, y se elabora la fase líquida obtenida de la
mezcla de la reacción.

15 25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(2'-metoxi-
5'-metil-fenil)-1-(4"-benciloxi-3"-5"-diisopropilfenil)-2-
piperidino-propanol-(1), se agrega 4-benciloxi-3.5-diisopro-
pil- α - piperidino-propiofenona en éter a una solución
20 Grignard a base de magnesio, 2-bromo-4-metilanol, 1.2-di-
bromoetano y éter, y se elabora la fase líquida obtenida de
la mezcla de la reacción.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque, para la obtención de 1-(3'-cloro-
25 6'-metoxi-5'-metilfenil)-1-(4"-metoxi-3".5"-dimetilfenil)-
2-(N-metil-terc.-butilamino)-propanol-(1), se agrega 4-meto-
xi-3.5-dimetil- α -(metil-terc.-butilamino)-propiofenona en
éter a una solución Grignard a base de magnesio, 6-bromo-4-
cloro-2-metil-anisol, 1.2-bromoetano y éter, y se elabora la
30 fase líquida obtenida de la mezcla de la reacción.

1

Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE α, α -DIARIL- β -(TERC-AMINO)-PROPANOLES".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 de Marzo de 1.975

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10



15

20

25

30