



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		441.329	
		26-9-1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,2-DIFENIL
LETANOLAMINA.

71 SOLICITANTE (S)

DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 25, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, OSAKA-SHI, Osaka-fu,
Japón.

72 INVENTOR (ES)

Haruki Nishimura; Hitoshi Uno; Kagayaki Natsuka; Noriaki Shimoka-
wa; Masanao Shimizu; Hideo Nakamura todos de nacionalidad japone-
sa.

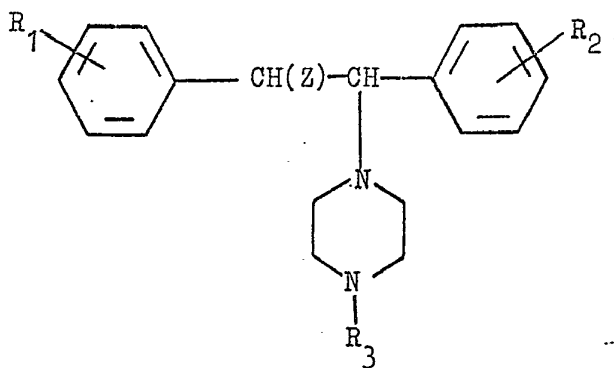
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

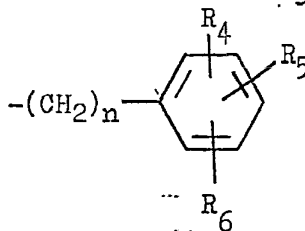
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

Derivados de 1,2-difeniletanolamina de fórmula:



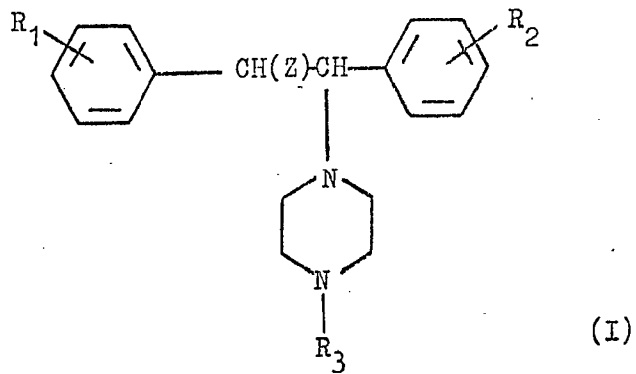
donde R₁ y R₂ son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxí, alquilo o metoxi; R₃ es un grupo de fórmula:



donde R₄, R₅ y R₆ son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno o metoxi y n es un número entero de 0 a 3, o piridilo y Z es hidroxí o aciloxi, con la condición de que, cuando R₁ y/o R₂ son hidroxí, Z es hidroxí; y sus sales farmacéuticamente aceptables, que presentan excelente actividad analgésica y antitúrsiva y un procedimiento para su preparación.

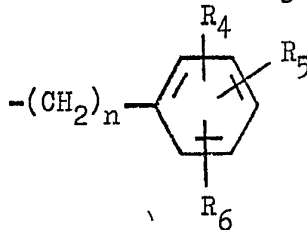
COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1,2-difeniletanolamina, farmacéuticamente activos y a sus sales farmacéuticamente aceptables y a la preparación de los mismos. Más especialmente, se refiere a derivados de 1,2-difeniletanolamina de fórmula:



10

donde R_1 y R_2 son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, nitro, hidróxi, alquilo o metoxi; R_3 es un grupo de fórmula:



15

donde R_4 , R_5 y R_6 son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno o metoxi y n es un número entero de 0 a 3, o piridilo y Z es hidroxilo o aciloxi; con la condición de que, cuando R_1 y/o R_2 son hidroxilo, Z es hidroxilo y sus sales farmacéuticamente aceptables y además a la preparación de los mismos.

20

En esta memoria, el término "alquilo" significa un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo; "aciloxi" significa un grupo alcanoil(inferior)oxi (v.g. acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi o isobutiriloxi), un grupo arcoiloxi (v.g. benzoiloxi o p-halobenzoiloxi) o un grupo aralcanoiloxi (v.g. fenilacetiloxi) y "halógeno" significa flúor, cloro y bromo.

25

30

Los compuestos de fórmula (I) tienen dos átomos de carbono asimétricos adyacentes en la molécula y, por lo tanto, existen isómeros estereo y ópticos. Esta invención incluye todos estos isómeros.

1 Algunos compuestos de estructura análoga a la de
los compuestos de esta invención han sido ya descritos en
la patente francesa nº 1.313.095 y en The Journal of Organic
Chemistry, vol. 14, pág. 771 (1949).

5 Sin embargo, estos compuestos descritos en la biblio-
grafía presentan poca o ninguna actividad analgésica.

Los nuevos derivados de etanolamina de fórmula (I)
y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividad
farmacológica superior, por ejemplo actividad analgésica y
10 antitusiva y, por lo tanto, son útiles como medicamentos.

Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos
derivados de etanolamina y sus sales farmacéuticamente acepta-
bles con excelente actividad farmacológica.

15 Otro objeto de la invención es proporcionar un pro-
cedimiento para la preparación de los derivados de etanolami-
na y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la invención es proporcionar una com-
posición farmacéutica que contiene los compuestos antes indi-
cados como ingrediente activo.

20 Todavía otro objeto de esta invención es proporcio-
nar el uso de los compuestos antes indicados como analgésicos.

Estos y otros objetos resultarán evidentes en la
descripción que sigue.

25 Los compuestos de esta invención incluyen los repre-
sentados por la fórmula (I) antes indicada y sus sales de
adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre estos
compuestos, son preferidos los isómeros dl-eritro y d-eritro.
Además, son adecuados los compuestos de fórmula (I) donde
30 R₃ es p-metoxibencilo.

Son compuestos especialmente adecuados de esta in-

1 vención los siguientes:

dl-eritro-1-(p-clorofenil)-2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)pi-
perazin-1-il] etanol,

5 dl-eritro-1-fenil-2-(o-clorofenil)-2-[4-(p-metoxibencil)pi-
perazin-1-il] etanol,

dl-eritro-1-fenil-2-(o-metoxifenil)-2-[4-(p-metoxibencil)pi-
perazin-1-il] etanol,

dl-eritro-1-(p-tolil)-2-(p-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)pipe-
razin-1-il] etanol,

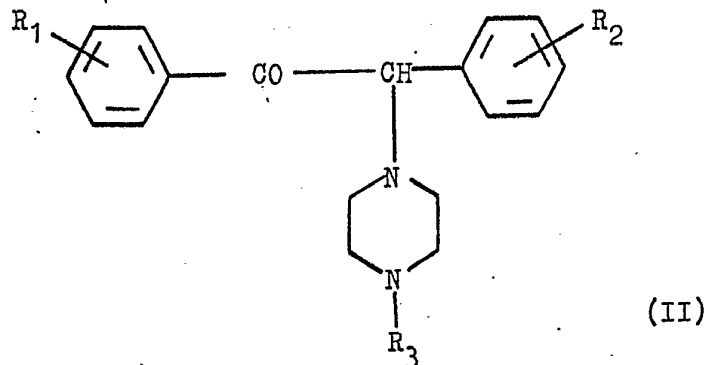
10 dl-eritro-1-fenil-2-(o-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-
1-il] etanol,

d-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] eta-
nol y

15 dl-eritro-1-(m-tolil)-2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-
1-il] etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéutica-
mente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados
por el siguiente procedimiento.

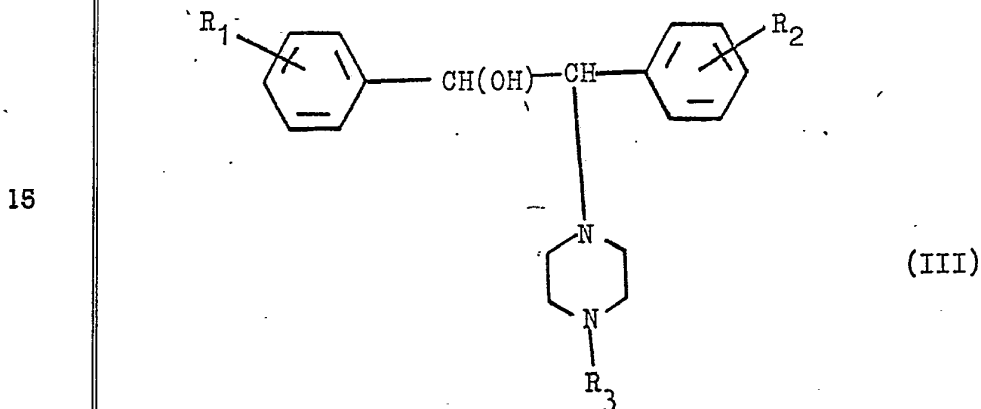
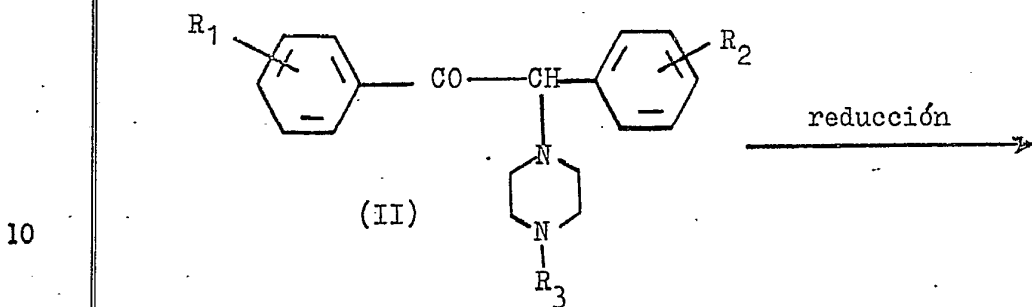
20 Los compuestos de fórmula (I), donde Z es hidroxi,
pueden ser preparados reduciendo un derivado de 2-fenil-2-pi-
perazinil-acetofenona de fórmula:



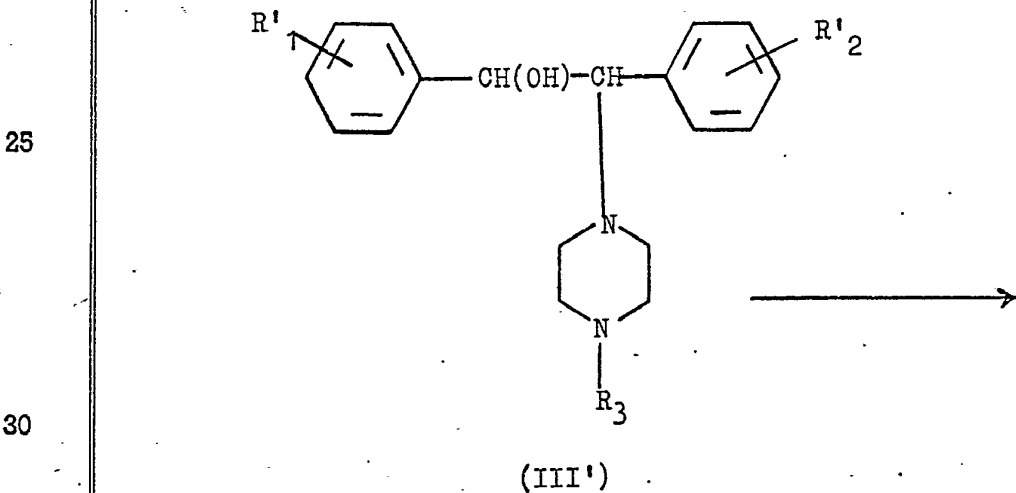
30 donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente. Los com-
puestos de fórmula (I), donde Z es aciloxi, pueden ser prepa-

1 rados acilando el compuesto obtenido anteriormente, donde R₁
y/o R₂ son un grupo distinto de hidroxilo, con un agente aci-
lante.

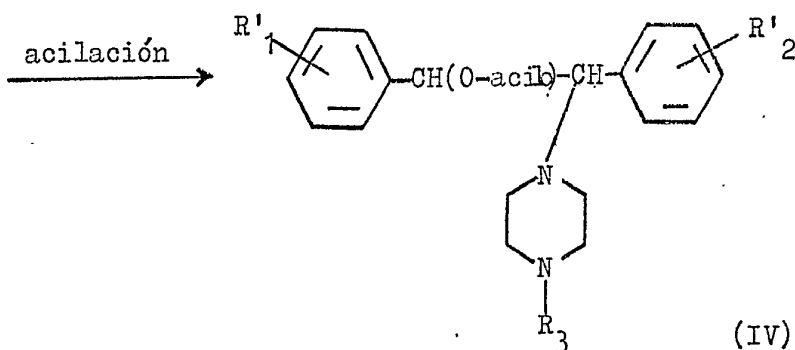
5 Los procedimientos pueden ser ilustrados por los si-
guientes esquemas de reacción:



20 donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente y



1



5

donde R'_1 y R'_2 son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo o metoxi.

10

La reducción del compuesto (II) al compuesto (III) puede llevarse a cabo por métodos convencionales, por ejemplo reduciendo catalíticamente el compuesto (II) en un disolvente inerte (v.g. metanol o etanol), en presencia de un catalizador (v.g. paladio sobre carbón, negro de platino o níquel Raney) o reduciendo el compuesto (II) con un agente reductor, tal como un complejo de hidruro metálico en un disolvente, por ejemplo con borohidruro sódico o hidruro de sodio y dietoxialuminio en alcoholes o con hidruro de litio y aluminio en éter o dioxano o mediante reducción electrolítica. Además, también puede llevarse a cabo utilizando un ácido mineral (v.g. ácido clorhídrico o sulfúrico) y un metal (v.g. hierro o estaño), en agua o en un alcohol diluido o empleando sodio metálico en alcohol.

15

20

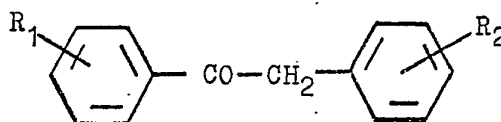
25

La acilación del compuesto (III') al compuesto (IV) puede llevarse a cabo por métodos convencionales y preferiblemente haciendo reaccionar el compuesto (III') con un ácido carboxílico o su derivado reactivo, tal como un haluro de ácido o un anhídrido, en presencia o ausencia de un disolvente. Son ejemplos adecuados del ácido carboxílico los ácidos acético, propiónico, butírico, isobutírico, benzoico,

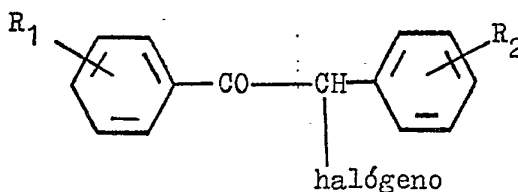
30

1 p-halobenzoico, fenilacético o similares. Como disolvente,
puede utilizarse cualquier disolvente que no ejerza ningún
efecto indeseable sobre la reacción y, por ejemplo, un disol-
vente inerte como piridina, benceno, tolueno o xileno. La tem-
5 peratura de reacción adecuada puede ser de 0 a 150°C y la reac-
ción puede llevarse a cabo habitualmente a la temperatura de
reflujo.

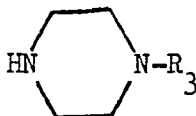
El material de partida de fórmula (II) puede ser
preparado por reacción de un derivado de 2-fenilacetofenona
10 de fórmula:



15 donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente, con un agente
halogenante como bromo o N-bromosuccinimida, para dar un de-
rivado de 2-halo-2-fenilacetofenona de fórmula:



20 donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente, y reacción
del compuesto resultante con un derivado de piperazina de
fórmula:



30 donde R_3 es el definido anteriormente.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, el com

1 puesto deseado de esta invención puede ser obtenido en forma
de base libre o de sal, según el tipo de materiales de parti-
da y las condiciones de reacción. Cuando se obtienen en forma
de base libre, pueden ser convertidos en sus sales farmacéu-
5 ticamente aceptables de diversos ácidos orgánicos o inorgá-
nicos. Los ácidos adecuados son los ácidos inorgánicos (v.g.
clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico)
y los ácidos orgánicos (v.g. cítrico, maleico, fumárico,
tartárico, acético, benzoico, láctico, metanosulfónico, 2-
10 naftalensulfónico, salicílico o acetilsalicílico). Cuando
se obtienen en forma de sal, pueden ser convertidos en una
base libre por un método convencional, empleando una base.

Los compuestos de esta invención pueden estar pre-
sentes en forma de isómeros dl-eritro, dl-treo, d-eritro,
15 l-eritro, d-treo o l-treo. La mezcla de estos isómeros esté-
reo y óptico puede ser aislada como sigue. Se somete la mez-
cla a recristalización o a diversas cromatografías mediante
las cuales se aislan dos isómeros ópticamente inactivos, a
saber, los isómeros dl-eritro y dl-treo. Estos isómeros se
20 hacen reaccionar con un ácido ópticamente activo (v.g. áci-
do d- o l-2'-nitrotartranílico) para formar las sales del
mismo que después se someten a una cristalización fracciona-
da y con ello se resuelven en los isómeros ópticamente acti-
vos, es decir, los isómeros d y l.

25 Las actividades de estos compuesto se ponen de mani-
fiesto mediante los siguientes ensayos experimentales.

(1) Actividad analgésica

i) Método de D'Amour-Smith (véase F.E. D'Amour y
30 D.L. Smith, J. Pharmacol., vol. 72, pág. 74, 1941).

Se induce un dolor térmico irradiando con una lám-

1 para calorífica la cola ennegrecida con una tinta negra de
un ratón macho de la variedad ddN, con un peso de 9 a 12 g,
utilizando el aparato modificado de D'Amour-Smith. La DE₅₀
5 analgésica se calcula a partir del número de animales posi-
tivos que presentan un tiempo de respuesta prolongado en
más de un 100 % en comparación con el de cada valor previo.

ii) Método de la fenilquinona (véase E. Siegmund,
R. Cadmus y G. Lu, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., vol. 95, pág.
729, 1957).

10 Se induce un dolor químico mediante una inyección
intraperitoneal de 0,1 ml/10 g de peso corporal de fenilquino-
na al 0,03 % en etanol acuoso al 5 % en ratones hembra con
un peso de 18 a 22 g, de la variedad ddN. Las drogas se admi-
nistran 30 minutos antes del ataque con la fenilquinona.

15 Los resultados del ensayo se encuentran en la si-
guiente Tabla I.

TABLA I

	DE ₅₀ analgésica (mg/kg)	
20 Compuesto de ensayo ^x	Método D'Amour-Smith (s.c.)	Método de la fenilquinona (p.o.)
A	-	49,9
B	55,5	45,1
C	32,5	28,6
D	98,6	55,6
25 E	65,2	30,2
F	37,2	63,2
Compuesto de refe- rencia ^{xx}		
1	inactivo	-
2	> 320	-
30 3	233	53,3

1 Nota:

* Los compuestos de ensayo fueron los siguientes:

A: dihidrocloruro de dl-eritro-1-(p-clorofenil)-2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

5 B: dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o-clorofenil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

C: dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o-metoxifenil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

10 D: dihidrocloruro de dl-eritro-1-(p-tolil)-2-(p-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

E: dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

15 F: dihidrocloruro de d-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

* Los compuestos de referencia eran los siguientes:

1: dihidrocloruro de dl-eritro-1,2-difenil-2-(4-metilpiperazin-1-il) etanol (J.Org.Chem. vol. 14, pág. 771, 1949)

2: dihidrocloruro de dl-2-fenil-2-(4-bencilpiperazin-1-il) acetofenona (patente francesa nº 1.313.095)

20 3: aminopirina (analgésico comercial).

(2) Actividad antitusiva (véase K. Takagi, H. Fukuda y K. Yano, Yakugakuzasshi, vol. 80, pág. 1497, 1960).

25 Se utilizaron unos cobayas macho, con un peso de 350 a 450 g. Se indujo la tos mediante estímulos mecánicos sucesivos con un pincel de pelo y se evaluaron los efectos antitusivos determinando si se eliminaba o se mantenía la tos. Los compuestos de ensayo F y G fueron inyectados intraperitonealmente. Los compuestos de ensayo presentaron una excelente
30 actividad antitusiva a una dosis de 5-40 mg/kg y la actividad

1 del compuesto de ensayo F fué más intensa que la del fosfato de codeína y la actividad del compuesto de ensayo G era comparable a la del fosfato de codeína.

5 El compuesto de ensayo F utilizado aquí está definido en la Tabla I y el compuesto de ensayo G es el dihidrocloreuro de dl-eritro-1-(m-tolil)-2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)-piperazin-1-il]etanol.

10 Los compuestos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contienen el compuesto en mezcla con un coadyuvante farmacéutico sólido o líquido, orgánico o inorgánico, adecuado para la administración oral o parenteral. Los coadyuvantes farmacéuticamente aceptables son sustancias que no reaccionan con los
15 compuestos, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, metilcelulosa, sorbitol, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas, propilenglicol, polialquilenglicoles,
20 metilparabén y otros coadyuvantes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden encontrarse en forma de, por ejemplo, polvos, tabletas, supositorios o cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. Además pueden contener otras sustancias terapéuticamente interesantes. Los preparados se obtienen por métodos convencionales.

25 La dosis clínica de los compuestos (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del peso corporal, edad y vías de administración pero en general está comprendida
30 entre 10 y 500 mg/día y preferiblemente entre 50 y 200 mg/

1 día.

La preparación de los compuestos (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables y además las composiciones de los mismos están ilustradas mediante los siguientes ejemplos pero no se limitan a ellos. En los ejemplos, los porcentajes se dan en peso salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

Dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o-clorofenil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol

10 En 400 ml de metanol se disuelven 97 g de 2-(o-clorofenil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]acetofenona y la mezcla se alcaliniza débilmente con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico. A la mezcla se añaden poco a poco 1,1 g de borohidruro sódico mientras se enfría con hielo.

15 Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante la noche, se destila la mezcla a presión reducida para separar el metanol. A la sustancia oleosa resultante se añaden 200 ml de benceno y la mezcla se lava tres veces con agua. La capa bencénica se seca sobre carbonato potásico y se concentra a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se disuelve en 50 ml de etanol y se añade una solución etanólica al 20 % de ácido clorhídrico, mientras se enfría con hielo. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recristalizan en etanol al 80 % en agua para dar 73 g del compuesto del título, p.f. 215-216°C.

25 La base libre de este compuesto (sustancia oleosa) se prepara tratando el dihidrocloruro antes obtenido con una solución acuosa diluida de carbonato potásico, por un método convencional.

30 Análisis para $C_{26}H_{29}N_2O_2Cl$:

1 Calculado : C, 71,47; H, 6,69; N, 6,41; Cl, 8,11 %
 Encontrado: C, 71,20; H, 6,73; N, 6,32; Cl, 7,98 %
 Espectro de masas m/e: M⁺ 436.

5 El dimaleato del compuesto se prepara tratando la ba-
se libre antes obtenida con ácido maleico en metanol, por un
método convencional, p.f. 141-148°C (recristalizado en eta-
nol).

 El difumarato del compuesto tiene un punto de fusión
de 171-179°C (recristalizado en etanol-éter).

10 Análogamente, el dihidrobromuro tiene un punto de fu-
sión de 246-248°C (recristalizado en etanol acuoso).

EJEMPLO 2

Dihidrocloruro de dl-eritro-1-(p-clorofenil)-2-fenil-2-[4-(p-
metoxibencil)piperazin-1-il]etanol

15 En 300 ml de metanol se disuelven 55,5 g de 4'-cloro-
2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]acetofenona y
la mezcla se alcaliniza débilmente con 3 ml de una solución
acuosa al 5 % de hidróxido sódico. A la mezcla se añaden po-
co a poco 5,8 g de borohidruro sódico mientras se enfría con
20 hielo. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente
durante la noche, se destila la mezcla a presión reducida pa-
ra separar el metanol. A la sustancia oleosa resultante se
añaden 200 ml de benceno y la mezcla se lava tres veces
con agua. La capa bencénica se seca sobre carbonato potási-
25 co y se concentra a presión reducida. La sustancia oleosa
resultante se disuelve en 50 ml de etanol y a la misma se
añade una solución etanólica al 20 % de ácido clorhídrico,
mientras se enfría con hielo. Los cristales precipitados se
separan por filtración y se recristalizan en metanol para
30 dar 33 g del compuesto del título, p.f. 207-211°C.

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de dl-eritro-1-(p-tolil)-2-(p-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

En 100 ml de metanol se disuelven 20 g de 4'-metil-2-(p-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]acetofenona y la mezcla se alcaliniza débilmente con 2 ml de una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico. A la mezcla se añaden poco a poco 2,5 g de borohidruro sódico mientras se enfría con hielo. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante la noche, se destila la mezcla a presión reducida para separar el metanol. A la sustancia oleosa resultante se añaden 100 ml de benceno y la mezcla se lava tres veces con agua. La capa bencénica se seca sobre carbonato potásico y se concentra a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se disuelve en 30 ml de etanol y a la misma se añade una solución etanólica al 20 % de ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recrystalizan en etanol al 80 % en agua para dar 11 g del compuesto del título, p.f. 228-234°C.

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o-metoxifenil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

En 30 ml de metanol se disuelven 4,6 g de 2-(o-metoxifenil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]acetofenona y la mezcla se alcaliniza débilmente con 1 ml de una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico. A la mezcla se añaden poco a poco 0,55 g de borohidruro sódico mientras se enfría con hielo. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante la noche, se destila la mezcla a presión reducida para separar el metanol. La sustancia oleosa resultante se

1 disuelve en 50 ml de benceno y la mezcla se lava con agua
tres veces. La capa bencénica se seca sobre carbonato potásico y se concentra a presión reducida. La sustancia oleosa
5 resultante se disuelve en 20 ml de etanol y se añade una solución etanólica al 20 % de ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recristalizan en etanol al 80 % en agua para dar 2,3 g del compuesto del título, p.f. 211-219°C.

EJEMPLO 5

10 dl-Eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol y dl-treo-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol

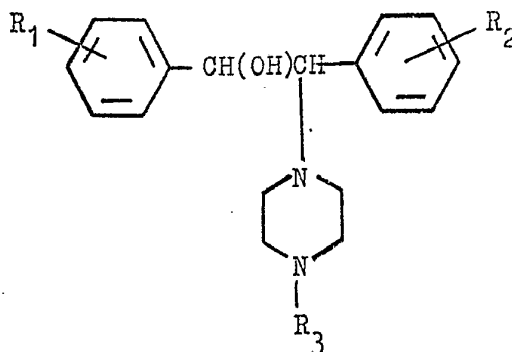
15 En 300 ml de metanol se disuelven 28 g de dihidrocloruro de 2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]acetofenona y la mezcla se alcaliniza débilmente con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico. A la mezcla se añaden 4,8 g de borohidruro sódico. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente durante la noche, los cristales precipitados se separan por filtración y se recristalizan en metanol para dar 12 g del isómero dl-eritro del título, p.f. 117-119°C.

20 Las aguas madres obtenidas después de la separación anterior de los cristales se combinan con la obtenida después de la recristalización anterior y la mezcla se concentra a presión reducida para dar 8,5 g de una sustancia oleosa. Esta
25 última se somete a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluye con metanol al 3 % en cloroformo. De la primera mitad del eluato se obtiene el isómero dl-treo y de la segunda mitad se obtiene el isómero dl-eritro. Estos isómeros se
30 recristalizan en metanol para dar 2 g del isómero dl-treo,

1 p.f. 132-134°C y 3 g del isómero dl-eritro, p.f. 117-119°C.

EJEMPLO 6

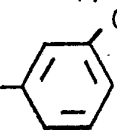
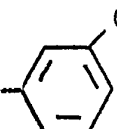
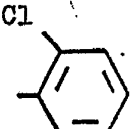
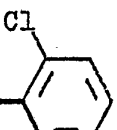
Varios compuestos de fórmula:



indicados en la siguiente Tabla II se preparan de la misma manera descrita en el Ejemplo 5.

TABLA II

15

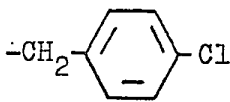
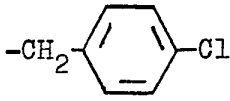
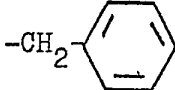
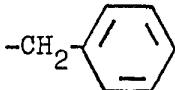
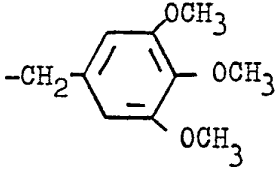
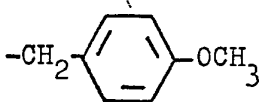

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Isómero (dl-)</u>	<u>Punto de fusión (°C)</u>
H	H		eritro	173-175
H	H		treo	188-190
H	H		eritro	165-167
H	H		treo	150-152

20

25



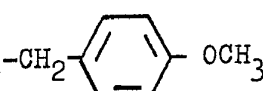

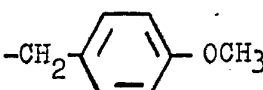

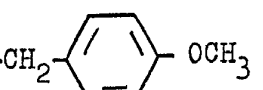
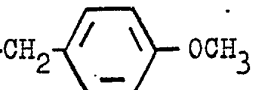
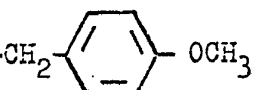
30

TABLA II (continuación)

	R ₁	R ₂	R ₃	Isómero (dl-)	Punto de fusión (°C)
5	H	H		eritro	138-140
	H	H		treo	150-151
10	H	H		eritro	230-235 [†]
15	H	H		treo	220 [†]
20	H	H		treo	171-174
25	p-OCH ₃	H		treo	203-206 [†]
30	p-Cl	H		treo	127-128

x

TABLA II (continuación)

R ₁	R ₂	R ₃	Isómero (dl-)	Punto de fusión (°C)
H	p-Cl		eritro	205-209 [±]
H	p-OCH ₃		eritro	202-207 [±]
p-OH	H		eritro	185-188 [±]
H	p-NO ₂		eritro	192-196 [±]
o-OCH ₃	H		eritro	206-210 [±]
o-CH ₃	H		eritro	211-217 [±]
p-CH ₃	p-Cl		eritro	209-212 [±]
p-CH ₃	o-Cl		eritro	138-141 [±]
p-CH ₃	o-OCH ₃		eritro	223-228 [±]

1

5

10

15

20

25

30

1 TABLA II (continuación)

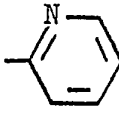
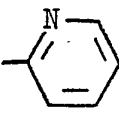

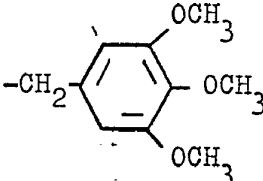




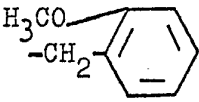
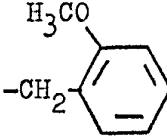
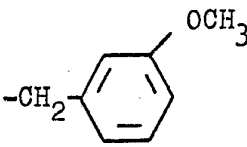
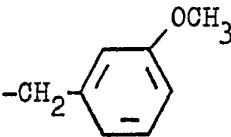
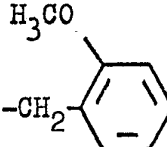
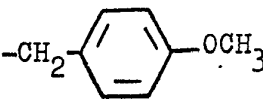
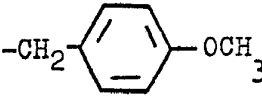
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Isómero (dl-)</u>	<u>Punto de fusión (°C)</u>
5	H	H		eritro	166-169
	H	H		treo	135-138
10	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	eritro	134-137
15	H	H	$-\text{CH}_2-$ 	eritro	225-228 [*]
	H	m-OCH ₃	$-\text{CH}_2-$ 	eritro	> 240 [*]
20	H	m-CH ₃	$-\text{CH}_2-$ 	eritro	224-228 [*]
25	H	p-NO ₂	$-\text{CH}_2-$ 	treo	218-223 [*]
	H	o-CH ₃	$-\text{CH}_2-$ 	treo	219-223 [*]

TABLA II (continuación)

R_1	R_2	R_3	Isómero (dl-)	Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$)
p-Cl	H		eritro	214-217 [*]
H	o-CH ₃		eritro	221-225 [*]
H	o-CH ₃		eritro	220-223 [*]
H	o-Cl		eritro	> 240 ⁱ
H	o-Cl		eritro	225-228 [*]
m-Cl	H		eritro	216-221 [*]
H	m-Cl		eritro	215-220 [*]

* Dihidrocloruro.

1

5

10

15

20

25

30

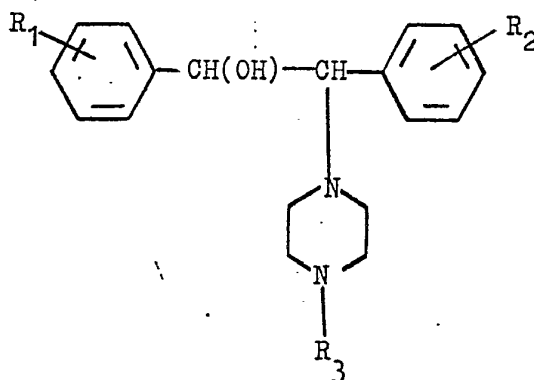
EJEMPLO 7

Dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol

En 20 ml de etanol se disuelven 2 g de 2-(o-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]acetofenona y la mezcla se reduce catalíticamente con 50 mg de óxido de platino bajo hidrógeno gaseoso a 50-60°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se interrumpe la reacción. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 2 g de una sustancia oleosa incolora. Esta sustancia oleosa se disuelve en etanol y a la misma se añade una solución etanólica al 20 % de ácido clorhídrico. Después de enfriar, los cristales precipitados se separan por filtración y se recrystalizan en etanol al 90 % en agua para dar 1,2 g del compuesto del título, p.f. 211-217°C.

EJEMPLO 8

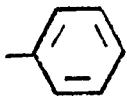
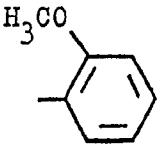
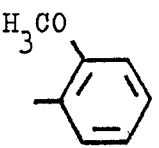
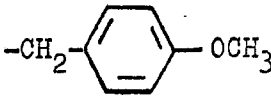
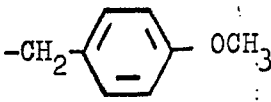
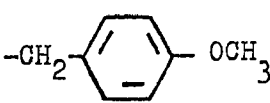
Varios compuestos de fórmula:



indicados en la siguiente Tabla III se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 7.



TABLA III

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Isómero (dl-)</u>	<u>Punto de fusión (°C)</u>
H	H		eritro	100-103
H	H		treo	160-162
H	H		eritro	163-165
p-CH ₃	H		eritro	240 (desc.)
m-CH ₃	H		eritro	211-219*
H	p-CH ₃		eritro	224-232*

* Dihidrocloruro.

EJEMPLO 9

Dihidrocloruro de dl-eritro-1,2-difenil-1-propioniloxi-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etano

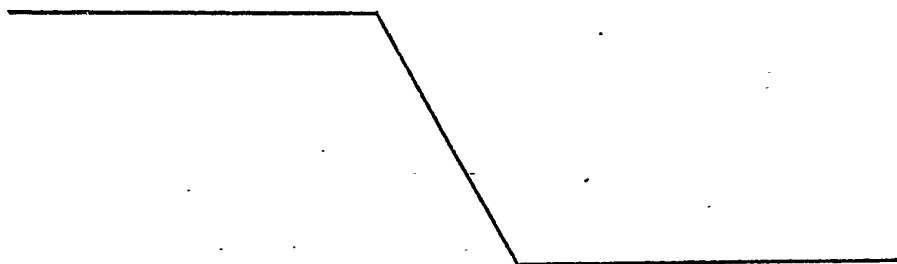
En 5 ml de piridina anhidra se disuelve 1 g de dl-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol obtenido en el Ejemplo 5 anterior y se añaden 5 ml de anhídrido propiónico. Después de dejar en reposo a la temperatura

1 ambiente durante la noche, la mezcla se vierte sobre agua de
hielo y la sustancia oleosa separada se extrae con benceno.
La capa bencénica se lava con una solución acuosa al 5 % de
5 carbonato sódico y después con agua, se seca sobre carbona-
to potásico anhidro y se destila a presión reducida para se-
parar el benceno. La sustancia oleosa resultante se disuelve
en etanol y se añade una solución etanólica al 20 % de ácido
clorhídrico para dar 0,7 g de cristales del compuesto del
título, p.f. 161-165°C.

10 EJEMPLO 10

Dihidrocloruro de dl-eritro-1,2-difenil-1-isobutiriloxi-2-
[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etano

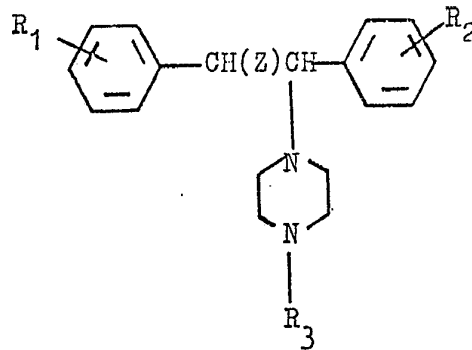
15 En 5 ml de piridina anhidra se disuelven 2 g de dl-
eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]eta-
nol y se añaden 5 ml de anhídrido isobutírico. Después de
agitar a la temperatura ambiente durante la noche, la mez-
cla se vierte sobre agua de hielo y la sustancia oleosa se-
parada se extrae con benceno. La capa bencénica se lava con
20 una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico y después con
agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se destila
para separar el benceno. La sustancia oleosa resultante se
disuelve en etanol y se añade una solución etanólica al 20 %
de ácido clorhídrico para dar 2,3 g de cristales del compues-
to del título, p.f. 144-146°C.



1

EJEMPLO 11

Varios compuestos de fórmula:



5

10

indicados en la siguiente Tabla IV se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 10.

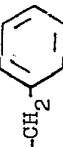
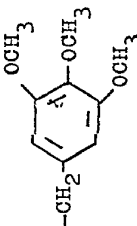
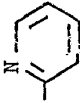


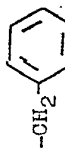
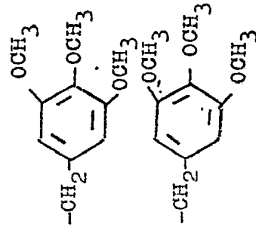
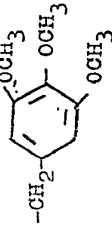
15

20

25

30

TABLE IV

	R ₁	R ₂	R ₃	Z	Isómero (d.l.)	Punto de fusión (°C)
1	H	H		-OCOCH ₃	eritro	148-153 [±]
5	H	H		-OCOC ₂ H ₅	eritro	167-170
10	H	H		-OCOCH ₃	eritro	185-191 [±]
15	p-CH ₃	H		-OCOC ₂ H ₅	eritro	138-141 [±]
20	H	H		-OCOCH ₃	eritro	148-153 [±]
25	H	H		-OCOC ₂ H ₅	eritro	153-158 [±]
30	H	H		-OCOCH ₃	eritro	180-185 [±]
	H	H		-OCOC ₂ H ₅	eritro	167-170 [±]

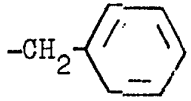
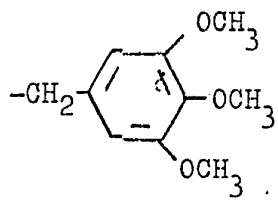
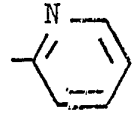

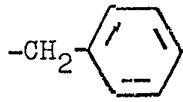
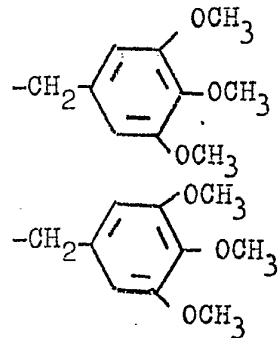
	R_1	R_2	R_3
1			
5	H	H	
10	H	H	
15	H	H	
20	p-CH ₃	H	
25	H	H	
30	H	H	

TABLA IV

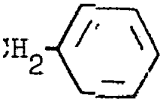
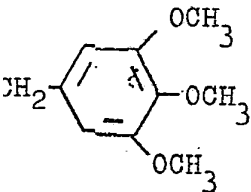
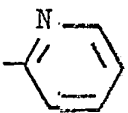
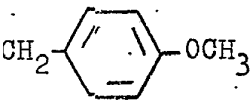
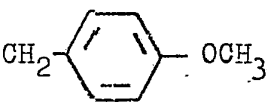
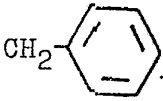
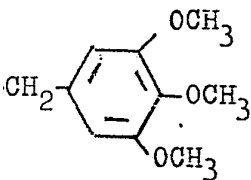
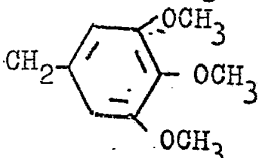
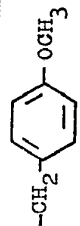
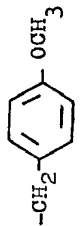
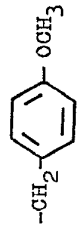
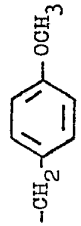
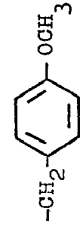
R_3	Z	Isómero (dl-)	Punto de fusión (°C)
	-OCOCH ₃	eritro	148-153 [±]
	-OCOC ₂ H ₅	eritro	167-170
	-OCOCH ₃	eritro	185-191 [±]
	-OCOC ₂ H ₅	eritro	138-141 [±]
	-OCOCH ₃	eritro	148-153 [±]
	-OCOC ₂ H ₅	eritro	153-158 [±]
	-OCOCH ₃	eritro	180-185 [±]
	-OCOC ₂ H ₅	eritro	167-170 [±]




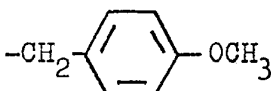
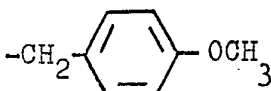
TABLE IV (continuación)

	R ₁	R ₂	R ₃	Z	Isómero (dl-)	Punto de fusión (°C)
1	p-CH ₃	o-Cl		-OCOC ₂ H ₅	eritro	138-141 ^Δ
5	H	o-Cl		-OCOC(CH ₃) ₂ H	eritro	173-183 ^Δ
10	H	o-OCH ₃		-OCOC ₂ H ₅	eritro	213-217 ^Δ
15	p-Cl	H		-OCOC ₂ H ₅	eritro	150-154 ^Δ
20	H	o-Cl		-OCOC ₂ H ₅	eritro	168-172 ^Δ

^Δ Dihidrocloreuro.

1

TABLA

	R_1	R_2	R_3	
5	p-CH ₃	o-Cl		-O
	H	o-Cl		-O
10	H	o-OCH ₃		-O
	p-Cl	H		-O
15	H	o-Cl		-O

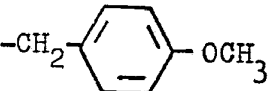
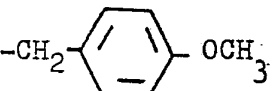
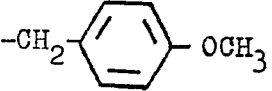
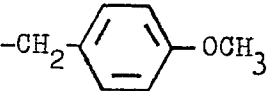
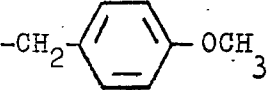
* Dihidrocloruro.

20

25

30

TABLA IV (continuación)

R_3	Z	Isómero (dl-)	Punto de fusión (°C)
	$-\text{OCOC}_2\text{H}_5$	eritro	138-141 ^z
	$-\text{OCOCH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	eritro	173-183 ^z
	$-\text{OCOC}_2\text{H}_5$	eritro	213-217 ^z
	$-\text{OCOC}_2\text{H}_5$	eritro	150-154 ^z
	$-\text{OCOC}_2\text{H}_5$	eritro	168-172 ^z

EJEMPLO 12

Dihidrocloruro de d-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)-piperazin-1-il] etanol y dihidrocloruro de l-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol

En 50 ml de etanol caliente se disuelven 10 g de dl-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol y 13,4 g de ácido d-2'-nitrotartranílico y se enfría la mezcla. Los cristales precipitados (16,5 g) se recrystalizan varias veces (4) en etanol al 85 % en agua para dar 4,7 g de di-d-2'-nitrotartranilato de l-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol, p.f. 186,5-188°C, $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$ (c = 1, metanol).

Se disuelven los 4,7 g del di-d-2'-nitrotartranilato así obtenido en 30 ml de agua y se alcaliniza débilmente con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico, extrayendo la sustancia oleosa separada con cloroformo. La capa cloroformica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se destila para separar el cloroformo. La sustancia oleosa resultante se disuelve en 10 ml de etanol y se añade una solución etanólica al 20 % de ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recrystalizan dos veces en etanol al 80 % en agua para dar 1,8 g del dihidrocloruro del l-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol deseado, p.f. 223,5-225°C, $[\alpha]_D^{25} = -32,7^\circ$ (c = 0,75, agua).

Análogamente, el dihidrocloruro de d-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol [0,6 g, p.f. 223-226°C, $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ (c = 1, agua)] se prepara a partir de dl-eritro-1,2-difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il] etanol (3) g y ácido l-2'-nitrotartranílico (4) g.

1 El dihidrocloruro de 2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)pi-
perazin-1-il]acetofenona de partida, utilizado en el ejemplo
anterior, se prepara como sigue:

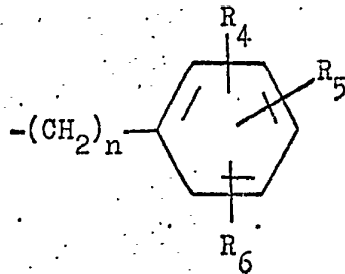
5 En 200 ml de cloroformo se disuelven 25,5 g de 2-fe-
nilacetofenona y se añade una solución de 22 g de bromo en
100 ml de cloroformo y la mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 5 horas y después se deja en reposo durante
la noche. Después de destilar el cloroformo, se añade metanol
al residuo resultante. El precipitado se separa por filtración
10 y el filtrado se somete a cromatografía en gel de sílice y
se eluye con cloroformo. Se recogen los eluatos y se desti-
lan para separar el cloroformo y dar 26 g de 2-bromo-2-fenil-
acetofenona en forma de sustancia oleosa.

15 En 200 ml de etanol se disuelven 11,0 g de la 2-bro-
mo-2-fenilacetofenona así obtenida y 8,2 g de p-metoxibencil-
piperazina, se añaden 7 ml de trietilamina y la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 4 horas. Después de destilar el eta-
nol, la sustancia oleosa resultante se extrae con cloroformo.
20 Se separa la capa clorofórmica, se lava con una solución
acuosa de hidróxido sódico, se seca y se destila para separar
el cloroformo. El residuo resultante se disuelve en acetona
y se añade ácido clorhídrico etéreo. Los cristales precipi-
tados se separan por filtración y se recristalizan en etanol
para dar 16,5 g del compuesto deseado, p.f. 180-183°C.

25 EJEMPLO 13

Dihidrocloruro de dl-eritro-1-fenil-2-(o- clorofenil)-2-[4-(p-metoxibencil)pipe- razin-1-il] etanol	50 g
Almidón	110 g
Carboximetilcelulosa cálcica	30 g
30 Hidroxipropilcelulosa	9 g

1



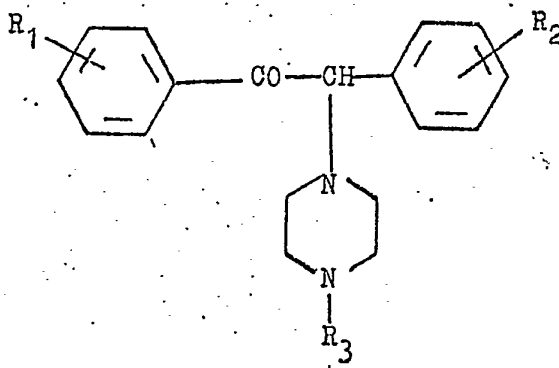
5

10

donde R_4 , R_5 y R_6 son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno o metoxi y n es un número entero de 0 a 3, o piridilo y Z es hidroxilo o aciloxi; con la condición de que, cuando R_1 y/o R_2 son hidroxilo, Z es hidroxilo, y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en:

15

a) reducir un compuesto de fórmula:



20

donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente y opcionalmente hacer reaccionar el compuesto resultante donde R_1 y/o R_2 son un grupo distinto de hidroxilo con un agente acilante,

25

b) opcionalmente, resolver el compuesto obtenido en la etapa anterior en su isómero eritro y en su isómero treo.

c) opcionalmente, resolver el isómero eritro obtenido en la etapa anterior, en su isómero d-eritro y su isómero l-eritro.

109
30

1

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-Fenil-2-(o-clorofenil)-2-[4-(p-metoxibencil)-piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

5

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-(p-Clorofenil)-2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

10

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-(p-Tolil)-2-(p-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

15

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-Fenil-2-(o-tolil)-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

20

6. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-Fenil-2-(o-metoxifenil)-2-[4-(p-metoxibencil)-piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

25

7. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-(m-Tolil)-2-fenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

30

8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1,2-Difenil-2-[4-(p-metoxibencil)piperazin-1-il]etanol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 en el que el compuesto —

1

correspondiente es un isómero dl-eritro.

5

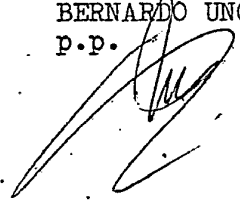
10. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en que el compuesto se encuentra en la forma dl-eritro.

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,2-DIFENILETANOLAMINA.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 Septiembre 1.975
BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25

30



x