



194191

194191

MEMORIA DESCRIPTIVA

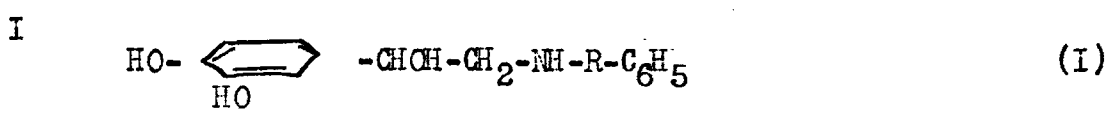
DE LA

PATENTE DE INVENCIÓN

que por 20 años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de TROPONWERKE DINKLAGE & CO., de nacionalidad alemana, residente en Köln-Mülheim(Alemania), Berlinerstr, 220, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIOXI-FENIL-ETANOL-AMINAS GRASO AROMATICAS".-

-Memoria descriptiva-

Ha sido hallado que combinaciones de la fórmula general:



5 en la cual R es un radical hidrocarburo bivalente con una cadena de al menos 2 átomos de carbono, conteniendo de preferencia en total 2 a 6 átomos de carbono, en el caso más sencillo pues -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, poseen propiedades farmacológicas valiosas y que pueden ser utilizadas por ejemplo como medios de circulación. En la fórmula general I puede ser R también un radical  
10 homólogo a -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, de cadena recta o ramificada, como por ejemplo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc. El núcleo benzóico derecho puede estar substituído finalmente aún por radicales hidrocarburos, por ejemplo radicales alcohólicos.

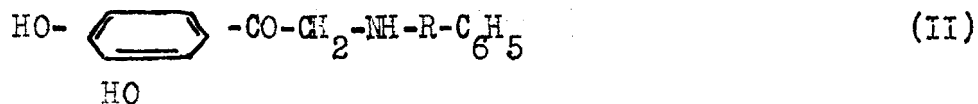


15

La preparación de la nueva combinación puede tener lugar

de distintos modos:

Así por ejemplo puede reducirse cetonas de la fórmula general II



20

donde R posee el significado mencionado al principio, de manera en sí conocida, a cuyo efecto se presta en particular la hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores hidrogenadores de metales preciosos o no preciosos, como por ejemplo paladio o níquel. Las cetonas pueden ser reducidas en este caso en forma de sus sales o también en solución alcohólica. Para la preparación de estas cetonas se partió desde una  $\alpha$ -halógeno-3,4-dioxiacetofenona, por ejemplo de cloraceto-catequina de antrácido, y se transforma a ésta con una aralcoholamina  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5$ , en el caso más sencillo con  $\beta$ -feniletilamina, teniendo en la fórmula el radical R el significado precedentemente indicado. Durante la transformación puede protegerse también los grupos hidroxilo de la  $\alpha$ -halógeno-3,4-dioxiacetofenonas por radicales acílicos, por ejemplo el radical acetilo, por radicales de ácidos sulfónicos, por ejemplo el radical toluolsulfónico o por radicales fenilmetílicos, por ejemplo, el radical bencilo. Radicales acilo son desdoblados en este caso por un excedente de la aralcoholamina, de modo que como durante el empleo de las halógeno-dioxiacetofenonas libres, se forman directamente cetonas de la fórmula II. Radicales de ácido sulfónico y fenilmetilo quedan en cambio conservados durante la transformación con aralcoholaminas y pueden ser desdoblados de las cetonas así obtenidas, substituidas sobre los grupos hidroxílicos fenólicos de la

25

30

35

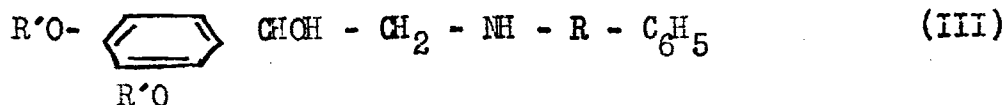
40



fórmula II, a continuación, de acuerdo a métodos conocidos.

45

Puede prepararse además las combinaciones buscadas de manera que de combinaciones de la fórmula III:



50

en las que R' representa el radical de un ácido sulfónico o un radical fenilmetílico, se desdobra el substituyente R' en el primer caso por saponificación con ácido o álcali, en el segundo caso por calefacción con ácido o también por hidrogenación catalítica, preferentemente mediante catalizadores de paladio. En cuanto en esta última forma de realización exista aún un radical bencilo

55

junto al nitrógeno del material de partida, éste es desdoblado igualmente durante la hidrogenación catalítica mediante paladio. Los radicales bencílicos pueden estar por lo demás substituidos en todos los casos desde luego también por ejemplo, por radicales alcohílicos. Las combinaciones de éster bencílico y toluolsulfónicos o combinaciones análogamente substituidas de la fórmula III se obtiene de manera conocida, halogenando por ejemplo el éster toluolsulfónico o por ejemplo el éster dibencílico de la 3,4-dioxiacetofenona en el grupo metilo, transformando las combinaciones halogenadas obtenidas con una aralcoholamina de la

60

65

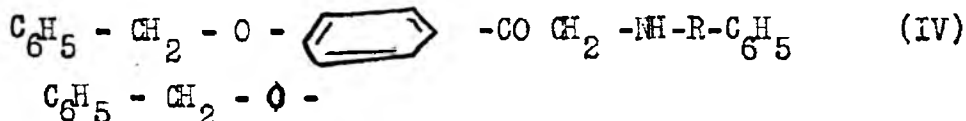
fórmula  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5$  y reduciendo a continuación el grupo cetónico para formar el grupo hidroxilo alcohólico bajo condiciones en las cuales no se desdoblan los radicales R'. A ello se presta, si R' indica el radical de un ácido sulfónico, la hidrogenación catalítica o una reducción por vía química, por ejemplo con amalgama de aluminio, si R' representa el radical de un fenilmetilo, la reducción química o la hidrogenación catalítica en presencia con catalizadores tales como por ejemplo níquel, los cua-

70



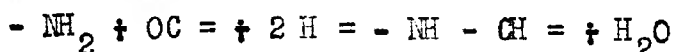
les no separan por hidrogenación a los radicales fenilmetlicos del oxígeno.

75 Puede prepararse también las combinaciones buscadas en una operación partiendo desde éteres fenilmetlicos; por ejemplo éteres bencílicos de la fórmula IV



80 sometiendo a estas combinaciones obtenibles tal como indicado arriba, a la hidrogenación catalítica en presencia de paladio, que puede emplearse también en forma de monóxido o precipitado sobre un portador, operación ésta en la que los radicales bencílicos son desdoblados y simultáneamente se reduce el grupo  
85 cetónico para formar el grupo hidroxilo alcohólico. La reacción evoluciona en este caso a través de las etapas intermedias II o III ( $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2$ ) según tenga lugar a una rapidez mayor el desdoblamiento de los radicales bencílicos o la reducción del grupo cetónico bajo las condiciones aplicadas.

90 Además, puede prepararse las combinaciones deseadas, sometiendo noradrenalina o noradrenalona en presencia de un aralcohol-aldehído o una aralcohol-cetona como por ejemplo aldehído hidrocínámico o bencilacetona a la hidrogenación catalítica en solvente adecuado, reuniéndose el grupo amino de la noradrenali-  
95 na o de la noradrenalona o sus sales con el grupo carbonilo del aralcoholaldehído o de la aralcoholcetona en forma conocida de acuerdo a la ecuación:



y al utilizarse noradrenalona se reduce también su grupo carbonilo para formar el hidroxilo alcohólico, de manera que se  
100 forman combinaciones de la constitución deseada. En forma aná-



loga se obtiene también las combinaciones buscadas, sometien-  
do a 3,4-dioxifenil-glioxal  $(HO)_2 C_6H_3 - CO - C O$  en presencia  
de una aralcoholamina  $H_2N - R C_6H_5$  a la hidrogenación catalíti-  
ca, por ejemplo en alcohol, convenientemente bajo refrigeración,  
operación ésta en la que el grupo aldehído se reúne con el gru-  
po amino siendo el grupo cetónico reducido para dar hidroxilo.  
También puede partirse en las operaciones de hidrogenación pre-  
cedentemente descritas, de las mezclas de amina y combinación  
carbonílica, en lugar de las combinaciones citadas con grupos  
hidroxilos fenólicos libres, de los éteres fenilmetílicos co-  
rrespondientes, por ejemplo, de los éteres bencílicos y reali-  
zar la hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores  
de peladio, los cuales desdoblan bajo hidrogenación a los radi-  
cales fenilmetílicos. Todas las hidrogenaciones catalíticas -  
precitadas pueden realizarse por lo demás a presión atmosférica  
o también a presión superatmosférica. En las operaciones de -  
hidrogenación se hidrogena dobles ligaduras alifáticas acaso  
existentes en el radical aralcoholílico  $-R-C_6H_5$ .

Las combinaciones buscadas permiten ser preparadas final-  
mente aún de manera tal que se hace actuar haluros aralcoholi-  
licos halógeno- $-R-C_6H_5$  sobre noradrenalina.

Las combinaciones obtenidas pueden ser desdobladas de ma-  
nera usual en antipodas ópticos. Si el radical aralcoholílico  
contiene un átomo asimétrico de carbono, pueden formarse du-  
rante la síntesis de las combinaciones deseadas, estéreoisó-  
meros, los cuales pueden ser separados, dado el caso, de acuer-  
do a métodos conocidos.

EJEMPLOS:

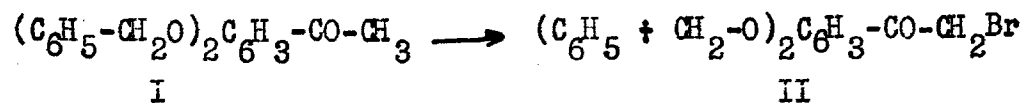
1.) 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-(β-feniletíl-amino)-etanol-(1) (VI)



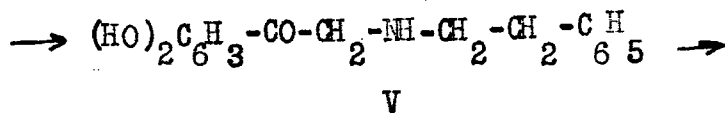
7,0 grs. de bromhidrato del 1-(3'-dioxifenil)-2-( $\beta$ -feniletil-amino)-1-oxo-etano (V) del punto de fusión 196° son agitados en 75 cm<sup>3</sup> de metanol con platino, preparado a partir de 0,15 grs. de óxido de platino inmediatamente antes por agitación en metanol bajo hidrógeno, a temperatura de ambiente y bajo presión atmosférica, por debajo de hidrógeno. Después de la admisión de algo más de la cantidad de hidrógeno calculada (1 mol.), finalizada dentro de 3 horas, el catalizador es separado por aspiración convenientemente bajo exclusión del aire, se evapora el filtrado al vacío hasta su desecamiento, y el residuo por lo pronto amorfo aún, es disuelto en 30 cm<sup>3</sup> de acetona adicionándose 120 cm<sup>3</sup> de éter libre de agua a la solución. Se precipita un aceite que cristaliza rápidamente. El producto bruto obtenido así con un rendimiento del 95 por ciento, permite ser recristalizado desde metil-etilcetona. En los cristales que funden a 134-135° existe de acuerdo a la preparación y al análisis el bromhidrato de la combinación citada en el título. (VI).

La materia prima, el bromhidrato del 1-(3',4'-dioxifenil)-2-( $\beta$ -feniletil-amino)1-oxo-etano (V) se obtiene por ejemplo, bromando al éter dibencilico de la 3,4-Dioxiacetofenona (I) en cloroformo con 1 mol de bromo, introduciendo la combinación  $\alpha$ -bromada obtenida, que luego de la recristalización desde metanol funde a 91-92° (II) en un exceso de  $\beta$ -feniletilamina (III), operación en la que se manifiesta un ligero calentamiento, y adicionando el producto después de 20 minutos, una mezcla formada de partes iguales de ácido bromhídrico al 48% y acetona. Se separa por cristalización el bromhidrato del 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-( $\beta$ -feniletil-amino)-1-oxo-etano (IV) que previa la recristalización desde meta-

- 160 mol funde a 220°. El desdoblamiento de los radicales bencí-  
licos se vuelve posible por ejemplo por agitación de este  
bromhidrato en metanol con hidróxido de paladio sobre car-  
bonato de calcio por debajo de hidrógeno, formándose dentro  
de un lapso de 5 a 6 horas bajo admisión de 2 mol de hidró-  
geno y desdoblamiento de 2 mol de toluol, el bromhidrato del  
1-(3'4'-dioxifenil)-2-(β -feniletíl-amino)-loxo-etano (V)



- 170 + H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> → (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-  
-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- III IV



- 175 (HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- VI

2.) 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-(γ -fenilpropil-amino)etanol-(1) (X).

- 10,0 grs. de clorhidrato del 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-(γ -  
fenilpropil-amino)1-oxo-etano (IX) del punto de fusión 224-226°  
180 son agitadas en 100 cm<sup>3</sup> de metanol con 5 grs. de un catalizador  
de hidróxido de paladio-sulfato de bario, como en el ejemplo 1,  
bajo hidrógeno, operación en la que dentro de pocas horas se re-  
cibe la cantidad de hidrógeno calculada para 1 mol. Se separa  
por filtración la solución del catalizador, se evapora el sol-  
185 vente en el vacío, se tritura el residuo con un poco de aceto-  
na, operación durante la cual cristaliza, y se procede a la  
recristalización a partir de metanol bajo la adición de éter.  
La combinación obtenida, que funde a 130-133°, es, según el

190

método de preparación y análisis, el clorhidrato de la combinación citada en el título.



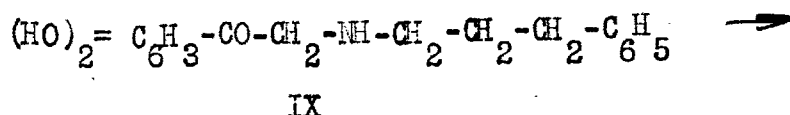
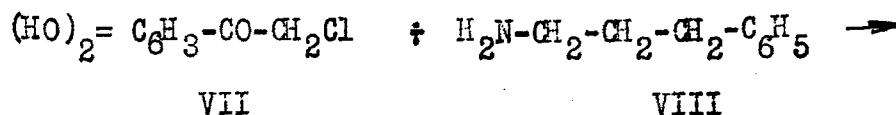
195

La hidrogenación puede llevarse también a cabo en otros solventes orgánicos como por ejemplo en etanol y también con otros catalizadores, por ejemplo como en el ejemplo 1 con óxido de platino o también con níquel Raney, dado el caso también bajo presión superatmosférica.

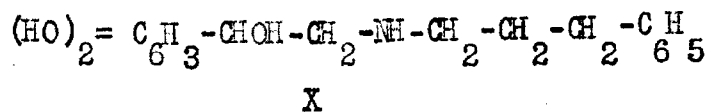
200

El material de partida se obtiene por ejemplo, si se sacude cloraceto-catequina de inflamables (VII) con un excedente (aproximadamente 9 mol) de  $\gamma$ -fenil-propilamina (VIII) a temperatura de ambiente hasta que todo haya pasado a la solución. Se acidula luego bajo refrigeración al hielo con ácido clorhídrico al 20%, libre de hierro, luego de lo cual se separa por cristalización durante el reposo el clorhidrato del 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-( $\gamma$ -fenilpropilamino) 1-oxo-etano (IX.). Funde luego de la recristalización desde metanol a 224-226°.

205



210



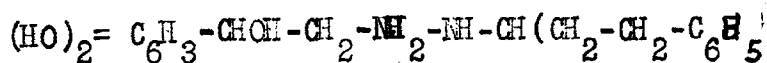
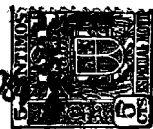
3.) 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-( $\gamma$ -fenilpropil-amino)etanol-(1) (XII).

215

10,9 grs. de bromhidrato del 1-(3',4'-dibenciloxil-fenil)-2-( $\gamma$ -fenilpropilamino)-1-oxo-etano (XI) del punto de fusión 208° son sacudidos en 120 cm<sup>3</sup> de metanol purísimo con 3,0 grs. de un catalizador muy activo al 10% de hidróxido de paladio-sulfato de bario bajo hidrógeno, operación ésta en la que se re-







XV

275 5.) 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-( $\alpha$ -metil- $\gamma$ -fenilpropil-amino)-etanol-  
(1) (XV)

5,0 grs. de clorhidrato del 1-(3'4'-Dibenciloxi-fenil)-2- $\alpha$ -  
 metil- $\gamma$ -fenil-propil-amino)-etanol-(1) (XVII) del punto de  
 280 fusión 96-98° son sacudidos en 70 cm<sup>3</sup> de metanol bajo adición de  
 0,15 gr. de un catalizador al 9% de hidróxido de péladio-sulfato  
 de bario bajo hidrógeno, operación en la que se admite en 50 minu-  
 tos la cantidad de hidrógeno correspondiente a 2 mol. Luego de la  
 elaboración de práctica se obtiene previa recristalización desde  
 285 una mezcla de acetona y de metiletilcetona 2,9 grs. de un clorhi-  
 drato que funde a 168-169°, que representa según el modo de forma-  
 ción y también según el análisis, el clorhidrato de la combinación  
 XV citada en el título. En este clorhidrato existe uno de ambos ra-  
 cematos estereoisómeros teóricamente posibles de XV, en estado  
 puro o al menos intensamente concentrado.

290 El material de partida se obtiene de manera tal que análo-  
 gamente al ejemplo 1 se transforma el éter dibencilico de  $\omega$  -  
 bromo-acetocatequina de inflamables (II) con un exceso de 1-fenil-  
 3-amino-butano (XIII); se precipita por adición de ácido bromhi-  
 drico el bromhidrato del 1-(3',4'-dibenciloxi-fenil)-2-( $\alpha$ -metil-  
 295  $\gamma$ -fenilpropilamino)-1-oxo-etano (XVI) y se acude a éste en una  
 cantidad doce veces mayor de metanol con el 1% de óxido de plati-  
 no bajo hidrógeno. La hidrogenación se vuelve sumamente lenta des-  
 pués de la admisión de la cantidad de hidrógeno correspondiente a  
 aproximadamente 1,2 mol y se le interrumpe. Es conveniente proce-  
 300 der a la hidrogenación del grupo ceto en XVI del modo mencionado  
 en presencia de 1 mol de una amina secundaria tal como piperidi-



305

na o dietilamina, o también de álcali, tal como hidróxido de sodio o de potasio, por cuanto en este caso la hidrogenación, previo consumo de la cantidad de hidrógeno correspondiente a exactamente 1 mol, llega a detenerse por completo, Luego de la elaboración de práctica se obtiene el bromhidrato del 1-(3',4'-dibenciloxi-fenil)-2-( $\alpha$ -metil- $\gamma$ -fenilpropil-amino)-etanol (1) (XVII) como mezcla de ambos racematos estéreoisómeros teóricamente posibles. El bromhidrato funde luego de la recristalización desde acetona bajo adición de algo de éter a 110-112° la base liberada del mismo funde a 66-68° y el clorhidrato preparado de la misma, a 100-102°.

310

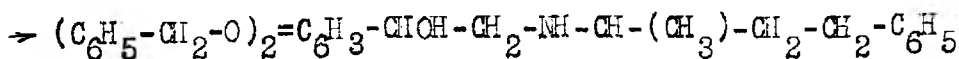
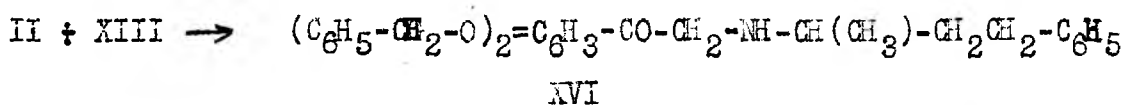
315

La solución etérea de la base XVII puede transformarse por precipitación fraccionada con ácido clorhídrico etéreo, en 2 clorhidratos de diferentes puntos de fusión. Las fracciones que precipitan primeramente funden luego de la recristalización desde acetona bajo adición de ácido clorhídrico etéreo, a 115-116°; las fracciones que precipitan finalmente, funden a 96-98°. El clorhidrato últimamente indicado se somete tal como descrito precedentemente, a la hidrogenación mediante un catalizador de paladio.

320

325

En forma análoga pueden desdoblarse del clorhidrato estéreoisómero del éter dibencilico, que funde a 115-116° (XVII) los radicales bencilicos. El clorhidrato estéreoisómero así obtenido de la combinación XV citada en el título, representa una substancia higroscópica, mal cristalizada.



XVII

330

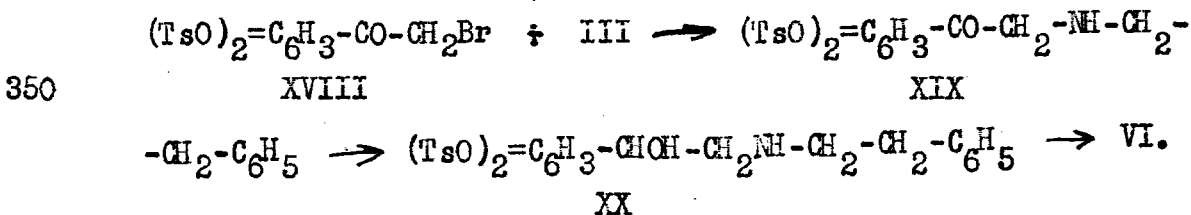


→ XV.

6.) 1-3', 4'-Dioxifenil)-2-(β -feniletíl-amino)-etanol-(1) (VI).

3,0 grs. de clorhidrato del 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-(β -feniletíl-amino)-etanol-(1) (XX) son conservados bajo nitrógeno convenientemente bajo adición de ácido ascórbico con un excedente de lejía sódica 2n libre de aire, durante una noche a temperatura de ambiente. Se acidula con ácido bromhídrico en exceso, se separa el bromhidrato de la combinación VI citada en el título, que precipita por lo pronto en forma aceitosa, y se <sup>ve</sup> cristaliza luego del secado desde metiletíl cetona; punto de fusión 134-135°.

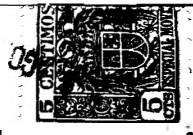
La materia prima se obtiene por bromado del éster ditoluolsulfónico de la acetocatequina de infamables para formar XVIII, transformación de esta combinación bromada con β -feniletíl amina(III) a temperatura de ambiente, aislación del éster ditoluolsulfónico formado del 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-(β -feniletíl-amino)-1-oxo-etano (XIX) en estado de clorhidrato y reducción de la base liberada de éste, por ejemplo con isopropilato de aluminio según Meerwein-Ponndorf para formar XX.



"Ts" en las fórmulas precedentes = (p) CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO-).

7.) 1-3',4'-Dioxifenil)-2-(γ -fenilpropil-amino)-etanol-(1) (X).

2,7 grs. de clorhidrato de la noradrenalona (XXI), preparada según F. Stolz-Ber. 37, 4154 (1904) son suspendidos en la solución de 2,7 grs. de aldehído hidrocínámico (XXII) en 25 cm<sup>3</sup> de metanol al 85% sacudiéndose todo con 0,15 gr. de óxido de platino bajo hidrógeno. Luego de unos 10 minutos más o menos, el clorhidrato de la noradrenalina habrá pasado a solución. La hidrogena-



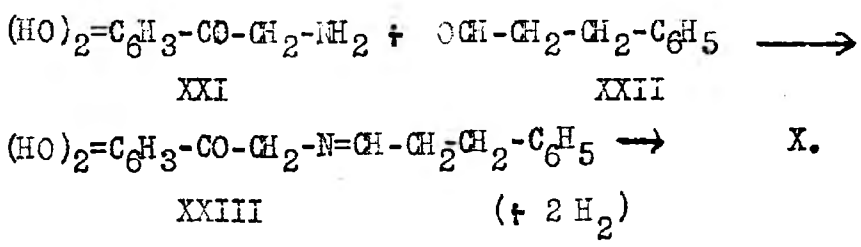
365

ción se detiene después de la admisión de la cantidad de hidrógeno correspondiente a 2,5 mol, trascurridas 6 horas. Se separa por filtración del catalizador, se evapora al vacío, se tritura al residuo reiteradamente con éter deshidratado y se le recristaliza desde metanol bajo adición de poca cantidad de éter. El clorhidrato formado a través de la etapa intermedia no aislada XXIII del 1-(3', 4'-Dioxifenil)-2-( $\gamma$ -fenilpropil-amino)-etanol-(1) (X) funde a 130-132°; rendimiento 1,4 grs.

370

La hidrogenación puede efectuarse con igual buen resultado en metanol o en etanol puros. En lugar del clorhidrato de la noradrenalona puede emplearse otras sales, tales como por ejemplo el acetato. En lugar de la noradrenalona puede emplearse con éxito igualmente bueno noradrenalina (XXVII) en cuyo caso se admite 1 mol hidrógeno menos. En lugar de aldehído hidrocínámico puede emplearse también aldehído cinámico, en cuyo caso se admite 1 mol hidrógeno más.

375



380

8.) 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-( $\alpha$ -metil- $\gamma$ -fenilpropil-amino)-etanol-(1) (XV)

385

3,8 grs. de éter dibencílico 3,4-Dioxifenilglioxálico (XXIV) que se obtiene por recristalización desde metanol con 1 mol de metanol cristalino con el punto de fusión 84-85°, son suspendidos en 150 cm<sup>3</sup> de metanol adicionándoseles bajo refrigeración al hielo 1,5 grs. de 1-fenil-3-amino-butano (XIII) y sacudiéndose la suspensión primeramente aún bajo refrigeración al hielo con 0,5 gr. de un catalizador al 10% de hidróxido de paladio-sulfato de ba-



390

rio bajo hidrógeno. En el curso de 6 a 7 horas, periodo en el cual hacia el final de la refrigeración se suspende el enfriamiento al hielo y se continúa hidrogenando a temperatura de ambiente, se recibe bajo desdoblamiento de 2 mol de toluol en total la cantidad de hidrógeno correspondiente a 4 mol.

395

Se separa la solución por filtración del catalizador, se evapora el filtrado al vacio, se disuelve el residuo en poca cantidad de metanol y se precipita con ácido clorhídrico etéreo el clorhidrato de la combinación citada en el titulo (XV) que previa recristalización desde metanol se obtiene en forma de mezcla de ambos racematos estereoisómeros teóricamente posibles XV del punto de fusión 150-155°.

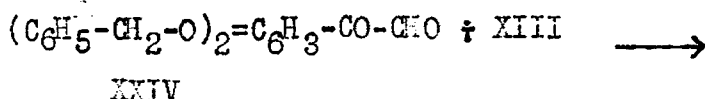
400

La hidrogenación puede realizarse también con sales del 1-fenil-3-amino-butano; evoluciona a través del producto intermedio XXV no aislado.

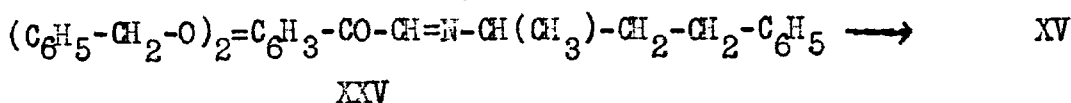
405

El material de partida del procedimiento, el éter dibencilico 3,4-Dioxifenilglioalico (XXIV), puede ser preparado del éter debencilico de la acetocatequina de inflamables (I) por oxidación con dióxido de selenio en alcohol o también del bromuro II por transformación con piridina para formar la sal piridinica cuya condensación se efectua con p-nitroso-dimetilanilina para formar la nitrona y la que se desdobra sacudiándola con ácido clorhídrico diluido de acuerdo al procedimiento de F.Kröhnke y E. Börner, Ber. 69,2006 (1936).

410



415



9-.) 1-(3',4'-Dioxifenil)-2-(β-feniletíl-amino)-etanol-(1) (VI).





450 rrespondientes, se desdobra los radicales fenilmetilicos por  
hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de -  
peladio, y se reduce el grupo ceto, en una sola operación;  
o que se somete a mezclas de noradrenalina o noradrenalona,  
respectivamente, o <sup>a</sup> sus éteres dibencilicos o a sales de estas  
combinaciones, con aralcoholaldehydas o aralcoholcetonas o mez-  
455 clas de 3,4-Dioxifenilglioxal o respectivamente al éter diben-  
cílico de éste, con aralcoholaminas, a la hidrogenación catalí-  
tica, preferentemente en presencia de catalizadores de peladio;  
o se transforma a noradrenalina con haluros aralcoholicos.

460 2ª.- Procedimiento según la reivindicación anterior caracteri-  
zado por consistir esencialmente en: "PROCEDIMIENTO PARA LA  
OBTENCION DE DIOXI-FENIL-ETANOL-AMINAS GRASO AROMATICAS".-

Consta la presente memoria descriptiva de diecisiete ho-  
jas foliadas y mecanografiadas en una sola cara.

MADRID, agosto de 1950.-

RODOLFO DE LA TORRE