

224588

P. 13.740.

PH 13.104 Comb.

REHECHA I.

224588

1 FEB. 1956

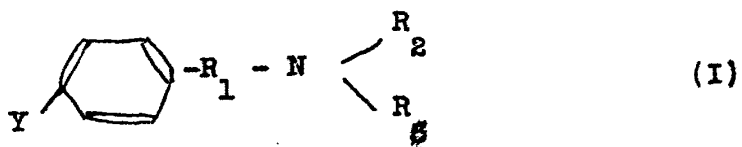


MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad
 holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Ho-
 landa, por:

"METODO DE PRODUCIR ARALCOHILAMINAS; FE-
 NILAMINAS Y ALCOHILAMINAS SUSTITUIDAS".

Es sabido que compuestos de la fórmula general:



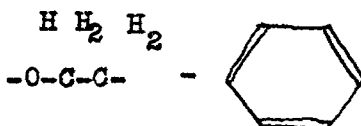


224588

en que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo OR y R_1 , R_2 y R_3 , pueden representar un alquil, arilalquil o hidrógeno, pueden usarse como preparados farmacéuticos.

5 Así se ha sugerido producir compuestos de la referida fórmula general (I) en que Y es un átomo de hidrógeno, R_1 representa un grupo isopropilo, R_2 un átomo de hidrógeno y R_3 un grupo que puede ser representado por la fórmula:

10



en que X es un grupo alquilo con 1 a 5 átomos de carbono o un átomo de hidrógeno.

15 Son conocidos otros compuestos de la misma fórmula general, en que Y representa dos grupos hidroxilo ligados a varios átomos de carbono del núcleo bencénico, R_1 un grupo alkilo o alquénilo de cadena ramificada o recta, R_2 un grupo arilalquilo o aralquénilo de cadena ramificada o recta y R_3 hidrógeno o un grupo alquilo o alquénilo de cadena recta o ramificada. Además, el grupo R_2 puede tener un grupo hidroxilo fenólico en posición arbitraria en el anillo bencénico. Ambos anillos bencénicos pueden comprender además, sustituyentes tales como, por ejemplo, grupo hidro carbonados, grupos de cadena recta o ramificada de dioxi alquilenos o alquilos, alquénilos, alcoxi o grupos dioxi alquilenos.

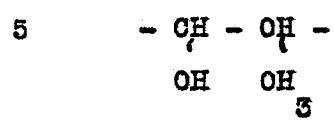
20

25



224588

variar las fórmulas de la substancias descriptas en el párrafo precedente por el grupo Y representado por los grupos hidroxilo, uno de los cuales está en la posición para, mientras que el otro está en la posición meta con respecto al grupo



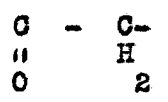
Substancias de una estructura ligeramente distinta pero que todavía puede ser representada por la fórmula general (I), en que el grupo R₃ cumple una función cetónica, también con conocidos. En este caso, Y representa dos grupos alcoxi que poseen 1 - 3 átomos de carbonos en la posición para y meta, respectivamente, con respecto al grupo R₁ que está ligado al núcleo bencénico, R₁ representa la función.



en que X₁ e Y₁ son grupos alquílicos de 1-3 átomos de hidrógeno conteniendo X₁ e Y₁ conjuntamente no más que 3 átomos de carbono.

20 R₂ es un átomo de hidrógeno, y

R₃ está representado por la estructura:



25 El grupo Q tiene el mismo significado que el grupo Y en este caso. Finalmente, son conocidos substancias de la referida fórmula general (I) en que Y nuevamente representa dos grupos hidroxilo en posición para y meta, respectivamente, con respecto al grupo R₁; R₁ representa el grupo CH-C -; R₂ es un átomo de



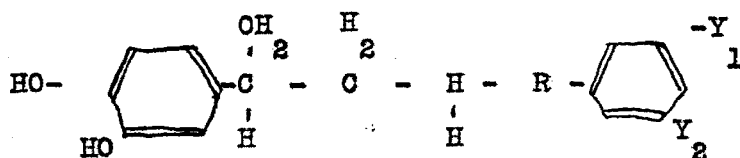
224588

de hidrógeno y R es un grupo H^2 para metoxi fenil isopropilo, o es un grupo H^3 orto clorofenil isopropilo o un grupo H^3 (3' 4' metilen dioxigenil) isopropilo.

Los compuestos citados en la publicación mencionada en último término generalmente tendrían un efecto bronquodilatador satisfactorio. Esta actividad sería causada por el compuesto para metoxigenil isopropilo.

La presente invención consiste en un método de producir compuestos de la fórmula general

10

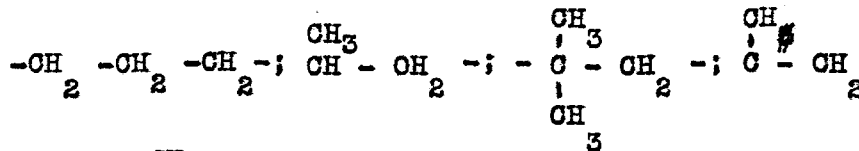


15

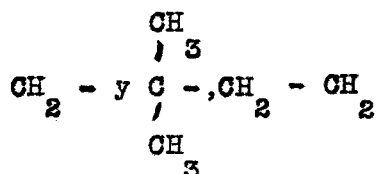
en que R es un grupo alquileno bivalente con 2 a 5 átomos de carbono e Y_1 e Y_2 representan cada uno sea un grupo hidroxilo o uno de ellos un átomo de hidrógeno y el otro un grupo hidroxilo.

20

En la fórmula general R puede representar un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o un resto homólogo o un resto ramificador con el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ tal como, por ejemplo,



25

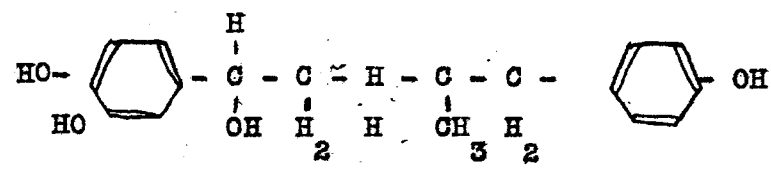


Los compuesto de acuerdo con la presente in-



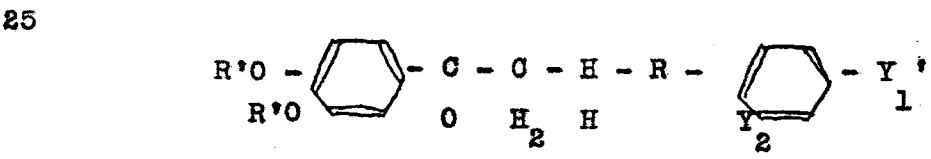
224588

5 vención tienen un efecto bronquiolítico pronunciado. Ellos
se distinguen de los otros compuestos conocidos con efecto
bronquiolítico, entre otros debido al hecho de que grupos
hidroxilo substituidos, por ejemplo, grupos etéreos, están aus-
sentes en ambos núcleos fenílicos. Particularmente, al com-
10 puesto:



o sea (1 (3' 4' dihidroxifenil) 2- (1-metil 2-4' hidroxilfe-
15 nil etil) amino 1- etanol), se destaca por sus propiedades
bronquiolíticas satisfactorias. De hecho, este compuesto es
ocho veces más patente que el isopropilo arterenos y tres o
cuatro veces más patente que el para metoxifenil isopropilo
arterenol. Además, la mayoría de los compuesto de acuerdo con
20 la presente invención tiene una actividad oral que la de la
adrenalina y de isopropilo arterenol.

Los compuestos de acuerdo con la presente in-
vención preferentemente son fabricados por reducción de ceto-
nas de la fórmula general



en que R'O es un grupo hidroxilo o un derivado de un grupo
hidroxilo que debe ser convertido en un grupo hidroxilo, e
Y' e Y' son, sea ambos o uno de ellos (siendo el otro enton
1 2

224588



ces un átomo de hidrógeno) un grupo hidroxilo o un derivado del mismo que permite convertir un grupo hidroxilo en los alcoholes correspondientes y convertir cualquier derivados de grupos hidroxilo presentes en un grupo hidroxilo.

5

Los referidos derivados de grupos hidroxilo son, porejemplo, éteres o ésteres de estos grupos. Como tales pueden mencionarse éteres metílico, etílico, bencílico, difenilmetílico o trimetílico.

10

Los grupos estereos o estereos pueden ser partidos sea antes, durante o después de la reducción.

Preferentemente se lleva a cabo la hidroxilis de los grupos estereos o estereos antes de la reducción y entonces puede ocurrir por medio de soluciones alcoholicas acuosas de HBr, HI, HCl.

15

Una elección determinada de los grupos R' , Y_1' e Y_2' permite el empleo de métodos de reducción en que los grupos OR' , Y_1' e Y_2' son convertidos en grupos OH simultáneamente con reducción. Se ha encontrado que mediante la reducción con catalizadores de metales nobles tales como, por ejemplo, Pd/C, Pd/BaSO₄, Pd/CaCO₃ y hidrógeno, de compuestos en que OR' , Y_1' e Y_2' representan un grupo bencil oxidifenil metiloxi o un grupo trifenil metoxil, los grupos ceto y eter son convertidos simultáneamente en los correspondientes grupos hidroxilo.

20

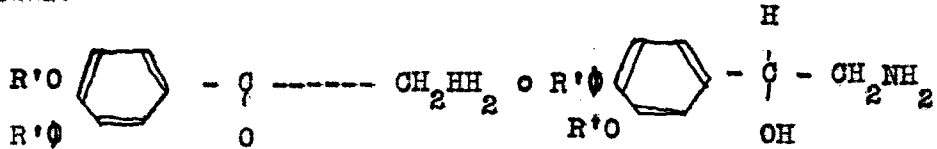
25

La separación de los grupos estereos o estereos después de la reducción debería llevarse a cabo cuidadosamente, ya que de otro modo podría ocurrir una descomposición considerable de los aminoalcoholes.

224588

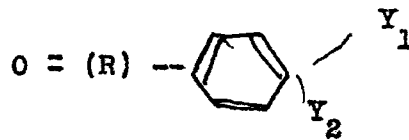


De acuerdo con otro método, un compuesto de la fórmula:



5

es hecho reaccionar con un compuesto de la estructura

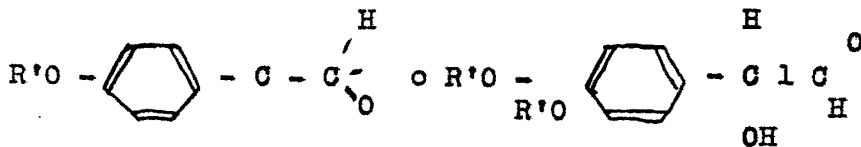


10

en que Y_1 e Y_2 nuevamente tienen el significado precedente y $\text{R}'\text{O}$ es un grupo hidroxilo etereo, y el grupo ϕ (R) es un grupo aldehído que tiene el mismo número de átomos de carbono que el grupo R, y la base de Schiff así obtenida es reducida al compuesto deseado.

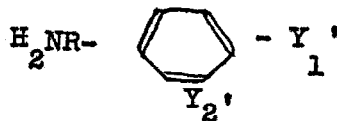
15

Como alternativa, el esqueleto de carbono puede formarse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general



20

con compuestos de la fórmula



25

en que $\text{R}'\text{O}$, Y_1' e Y_2' nuevamente tienen el significado precedente.

EJEMPLO I

1.- 3,4-dioxifenil I (beta [para hidroxifenil] etilamino)2-etanol 1.



224588

a.- Clorhidrato de para metoxi-feniletilamino
acetonitril

17 gr. de solución de formalina 36% (0,2 mol)
fueron mezclados con una solución de 20,7 gr. (0,2 mol)
5 de bisulfito de sodio en 100 cm³ de agua. La solución fué
mantenida a 60°C durante media hora, se agregaron 30,5 gr.
de para metoxifenil etilamina (0,2 mol) y la solución en-
friada y, después de dos horas, se agregó una solución de
10 gr. de NaOH (0,2 mol) en 40 cm³ de agua. Después de
10 agitar la solución durante media hora, el aceite separado
fué extraído con eter, el extracto etereo secado sobre
Na₂SO₄, el eter fué eliminado por evaporación y el residuo
tomado a 100 cm³ de alcohol etílico absoluto.

Gas clorhídrico fué introducido en esta solución
15 hasta que la mezcla mostró una reacción ácida al rojo de me-
tilo. Después de agregar 500 cm³ de eter absoluto, el producto
cristalino fué separado y secado, obteniendo así 30 gr. de
clorhidrato de para metoxifenil etilamino acetonitrilo. Pun-
to de fusión 158°C a 159°C. Cl experimental 15,70%, Cl teóri-
co 15,85%.

b.- Clorhidrato de 3,4-metoxi-beta-para(metoxi-fenil
etilamino acetofenona.

20 gr. de AlCl₃ anhidro fueron disueltos en 40 gr.
de nitrobencono. Mientras se mantenía la temperatura en un va-
25 lor aproximado de 30°C, se agregaron 15 gr. de clorhidrato de
para metoxi fenil etilamino cetonitrilo (0,066 mol) y 9,2 gr.
de veratrol (0,066 mol). Bajo agitación, se introdujo gas
clorhidrato durante seis horas en la mezcla de reacción. Al



224588

día siguiente la mezcla de reacción fué volcada en 70 cm³ de agua, produciéndose la cristalización después del enfriamiento. El producto cristalino fué separado y lavado con una mezcla de 7 partes de acetona y 4 partes de alcohol y luego con acetona, obteniendo así 20 gr. de clorhidrato de 3,4 dimetoxi-beta (para metoxifenil) etilamino acetofenona. Punto de fusión 209°C a 211°C.

Cl experimental de 10,63%. Cl teórico 7,7%.
Rendimiento 82%.

La substancia no fué purificada posteriormente pero destilada directamente

c.- Clorhidrato de 3,4 dihidroxi- beta (para oxifenil) etilamino acetofenona)

20 gr. de clorhidrato de 3,4-dimeroxi-omega beta (para metoxifenil) etilamino) -acetofenona fueron hervidos durante 6 horas juntamente con 60 cm³ de KBr 48%. La cristalización se produjo durante el enfriamiento. El producto fué separado al vacío y disuelto en agua caliente. A la solución decolorada con carbón activo se agregó el mismo volumen de ácido clorhídrico concentrado. El producto cristalino resultante fué purificado por disolución en agua y precipitado por adición del mismo volumen de ácido clorhídrico concentrado obteniéndose así 7,5 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxiomega (beta (para-oxifenil)-etilamino)- acetofenona. Punto de fusión 202°C a 204°C. Cl experimental 10,95%. El. teórico 10,96%. Rendimiento 43%.

d.- 3,4-dioxifenil-1 (beta)para-oxifenil) etilamino) 2-etanol- 1.



224588

2,9 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi (beta
(para-oxifenil)etilamino- acetofenona (0,089 mol) fueron di-
sueltos en 70 cm³ de agua, y se agregaron a la solución 19
cm³ de una solución 1% de PdCl₂ en HCl 0,1N y 700 mgr. de
5 carbón activo. La mezcla fué agitada en una atmósfera de hi-
drógeno hasta que cesó la absorción de hidrógeno. El cataliza-
dor fué separado por filtración y el filtrado alcalimizado con
amoníaco, obteniendo así 1,9 gr. de 3,4-dioxifenil-1(beta (para
oxifenil) etilamino) 2-etanol 1. Punto de fusión 122°C a 123°C.
10 Rendimiento 56% N experimental 4,65% N teórico 4,82%.

EJEMPLO II

(3,4-hidroxifenil 1 beta (para-hidroxifenil)-
alfa-metiletilamino 2-etanol-1.

15 a.- Clorhidrato de para-metoxifenil isopropila-
mino acetonitrilo.

12,4 gr. de solución formalina 36% (0,15 mol)
fueron mezclados con una solución de 15,6 gr. de bisulfito de
sodio (0,15 mol) en 75 cm³ de agua. La solución fué mantenida
a 60°C durante media hora y luego se agregaron 24,5 gr. de
20 para-metoxifenil isopropilamina (0,15 mol) a la solución en-
friada. Después de dos horas se agregaron a la solución cla-
ra obtenida 7,5 gr. de NaCN (0,15 mol) disueltos en 30 cm³ de
agua, y luego el aceite formado fué extraído con eter. El ex-
tracto etereo fué secado sobre Na₂SO₄ y adificado con ácido
25 clorhídrico alcoholico. El producto cristalino obtenido de
clorhidrato de para-metoxifenil isopropilamina acetonitrilo
pesaba 36,5 gr. (63%) y tenia un punto de fusión de 174°C a



224588

175°C. Cl experimental 15,17%. Cl teórico 14,74%.

b.- Clorhidrato de 3,4-dimetoxi-omega-beta para-metoxifenil-alfa-metilamino acetofenona.

5 24,5 gr. de AlCl_3 anhidro fueron disueltos en 47 gr. de nitrobenzeno. A esta mezcla se agregaron bajo enfriamiento, 18,3 gr. (0,076 mol) de clorhidrato de para-metoxifenil isopropil amino acetonitrilo y 10,6 gr. de veratrol (0,077 mol). Fue introducido HCl gaseoso en la
10 mezcla de reacción con enfriamiento simultaneo y agitación durante seis horas. Después de varias horas la mezcla fue volcada en 80 cm^3 de agua. Después de enfriamiento, el producto cristalino fue separado y lavado con una mezcla de 7 partes de acetona y 3 partes de alcohol. El producto fue reocrystalizado en agua, obteniendo así 20 gr. de clor-
15 hidrato de 3,4-dimetoxi-omega-(beta(para-metoxifenil)-alfa-metiletilamino) acetofenona. Punto de fusión 203°C a 203°C. Rendimiento 70%. Cl experimental 9,28%. Cl teórico 9,34%.

20 c.- Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (para-oxifenil-alfa-metil-etilamino)- acetofenona.

46 gr. de clorhidrato de 3,4-dimetoxi-omega (beta-para-metoxifenil) alfa-metil etilamino) acetofenona fueron hervidos durante 6 horas juntamente con 150 cm^3 de HBr 48%. Después del enfriamiento el producto cristalino
25 formado fue separado y disuelto en agua caliente. A la solución decolorada por medio de un producto disponible en el comercio bajo la designación "NORIT", se agregó al mis-

224588



no volumen de ácido clorhídrico concentrado. El producto
cristalino obtenido fué purificado por disolución en agua
y precipitación con ácido clorhídrico obteniéndose así 32
5 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (para-oxi-
fenil) alfa-metilamino-) acetofenona. Rendimiento 75%. Punte
to de fusión 163°C a 166°C. Cl. experimental 10,50%. Cl teó-
rico 10,50%.

d.- (3,4-dioxifenil) 1 (beta (para-oxifenil)
alfa-metiletilamino) 2-etanol-1.

10 19 gr. (0,056 mol) de clorhidrato de 3,4-dihidro
xi-omega (beta (para-oxifenil)-alfa-metil etilamino) acetofe-
nona fueron disueltos en 1000 cm³ de agua. A esta solución
se agregaron 60 cm³ de solución 1% de PdCl₂ y 4 gr. de car-
bón activo. La mezcla fué hidrogenada y después de haber si-
15 do absorbida la cantidad correcta de hidrógeno, el cataliza-
dor fué separado por filtración y el filtrado fué concentra-
do por evaporación a un volumen reducido.

La solución fué alcalinizada con amoníaco y el
producto viscoso obtenido fué purificado por calentamiento
20 con agua, precipitándose la substancia en la forma de cris-
tales. Estos produjeron 8 gr. (47%) de (3,4-dioxifenil)-1-
(beta (para-oxifenil) alfa-metil etilamino) 2-etanol-1. Punte
to de fusión 167°C a 167,5°C. experimental 66,81%, H experi-
mental 6,99% N experimental 4,51%. C. calculado 67,34% H cal-
25 culado 6,94% H calculado 4,62%.

EJEMPLO III

(3,4-dihidroxifenil -1- beta (para-hidroxifenil-

224588



1-metil propilamino - 2- etanol.-1.

a.- Clorhidrato de para-metoxifenil butilamino secundario acetoneitrilo.

5 26 gr. (0,145 mol) de para-metoxifenil butilamino secundario fueron agregados a una solución de formaldehido y bisulfito, obtenida en base de 15 gr. de NaHSO_4 y 4,3 gr. de formaldehido. Después de un estacionamiento de dos horas se agregó a la mezcla de reacción una solución de 7,3 gr. de NaOH en 30 cm³ de agua. El aceite formado fué separado con
10 eter, el extracto etereo secado sobre Na_2SO_4 y luego adificado con ácido alcohólico, obteniendose así 25 gr. de clorhidrato de para-metoxifenilo butilamino secundaria acetoneitrilo, con un punto de fusión de 161°C a 163°C.

Cl experimental 13,87% Cl teórico 13.95%.

15 b.- Clorhidrato de 3,4-dimetoxi-omega (beta (para-metoxifenil)-alfa-metil propilamino)acetofenona)

20 15 gr. de AlCl_3 fueron disueltos en 30 gr. de nitrobenzeno. A esta solución se agregaron 13 gr. (0,05 mol) de clorhidrato de metoxifenil butilamino secundario acetoneitrilo y 7 gr. (0,05 mol) de veratrol). Se introdujo HCl gaseoso en la mezcla de reacción con enfriamiento y agitación simultáneas durante 6 horas. Después de haber dejado estacionar durante la noche, la mezcla fué vertida en 50 cm³ de agua. El
25 producto cristalino obtenido después del enfriamiento fué separado y lavado con una mezcla de 7 partes de acetona y 3 partes de alcohol. Los cristales fueron recristalizados en agua, obteniendose así 11,5 gr. de clorhidrato de 3,4-dimetoxi-omega



224588

(beta (para metoxifenil)-1-metil propilamino) acetofenona con un punto de fusión de 210°C. Cl experimental 0,14%; Cl teórico 9,12%.

5 c.- Clorhidrato 3,4-dihidroxi-omega(beta(para-hidroxi-
fenil)-1-metil propilamino-acetofenona.

8,1 gr. de clorhidrato de 3,4-dimetoxi-omega (beta-(para-metoxifenil)-1-metil propilamino) acetofenona fueron hervidos juntamente con 30 cm³ de HBr durante cuatro horas. El producto cristalino obtenido después del engriamien
10 to fué separado, disuelto en agua hirviendo y decolorado con carbón. Se agregó a la solución el mismo volumen de ácido clorhídrico concentrado, el producto cristalino fué separado y lavado con acetona.

El clorhidrato 3,4-dioxi-omega (beta(para-hidroxi-
15 xifenil)-1-metilpropilamino) acetofenona obtenido pesaba 6,9 gr. (86%) y tenia un punto de fusión de 231°C a 235°C.

Cl experimental 10,13%; Cl teórico 10,08%.

d.- (3,4-dihidroxiifenil)-1-(beta-(para-hidroxi-
20 fenil-1-metil propilamino) 2-etanol-1.

8,5 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxiifenil-
omega(beta-para dihidroxifenil-1-metil propilamino)-acetofe-
nona fueron disueltos en 350 cm³ en agua. A esta solución se
agregaron 28 gr. de una solución 1% de PdCl₂ y 1,7 gr. de car-
bón activo y la mezcla fué agitada en una atmósfera de hidró-
25 geno. Una vez que el hidrógeno ha sido absorbido completamen
te, el catalizador fué separado y ^{el} filtrado fué concentrado
por evaporación a un volumen aproximado de 50 cm³. La solu-

224588



ción fué alcalinizada y se precipitaron 4,6 gr. de (3,4-dihidroxifenil-1-)-beta-para-hidroxifenil-metil propilamino } 2-etanol-1. Después de una recristalización en metanol el punto de fusión era de 142°C a 142°C H experimental 3,39%; N teórico 3,52 %.

EjemPlo IV

3,4-dihidroxifenil)-1-(beta (para-oxifenil)-
alfaalfa-dimetil etilamino)-2-etanol-1.

a.- Clorhidrato de para-metoxifenil butil amino
terciario acetonitrilo

21,5 gr. de para-metoxifenil butilamino terciario (0,12 mol) fueron disueltos en una solución de formaldehído y bisulfito obtenida en base de 12,5 gr. (0,12 mol) de NaHSO_3 y 3,6 gr. (0,12 mol) de formaldehído en 50 cm³ de agua. Después de un testacionamiento de dos horas se agregó una solución de 6 gr. (0,12 mol) de NaOH en 25 cm³ de agua separandose el aceite obtenido con eter y siendo secado el extracto etereo sobre Na_2SO_4 . Después de una adidificación con este ácido clorhídrico alcohólico, se obtuvieron 12,5 gr. de clorhidrato de para-metoxifenil butilamino terciario acetonitrilo, con un punto de fusión entre 208°C y 209°C. El experimental 14,60% Cl teórico 13,95%.

b.- Clorhidrato de 3,4-dimetoxi-(beta-(para-metoxifenil) alfa alfa-dimetil etilamino) -acetofenona.

18 gr. de AlCl_3 anhidro fueron disueltos en 36 gr de nitrobencono. A esta solución se agregaron 15 gr. de clorhidrato de para-metoxifenil butilamino terciario acetonitrilo y 8,4 gr. de veratrol, con enfriamiento simultáneo se introdujo

224588



5 en la solución ácido clorhídrico durante 6 horas, siendo ver-
tida luego la mezcla de reacción en 60 cm³ de agua. El pro-
ducto cristalino obtenido fué separado después del enfria-
miento, lavado con agua y acetona y luego secado, obteniendo-
se así 11,7 gr. (50%) de clorhidrato de 3,4-dimetoxi-omega
(beta(para-metoxifenil)-alfa alfa-dimetil etilamino)acetofe-
nona, con un punto de fusión de 217°C a 220°C Cl experimental
9,49; el teórico 9,02.

10 c.- Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega(beta-(pa-
ra-hidroxifenil)alfa alfa-dimetil etilamino) acetofenona.

15 10 gr. de 3,7-dimetoxi-omega(beta-(para-metoxi-
fenil) alfa alfa dimetil etilamino) fueron hervidos con 60
cm³ de HBr 48% durante 6 horas. El producto cristalino, for-
mado después del enfriamiento, fué separado, disuelto en agua
caliente y decolorado con carbón. A la solución así obtenida
se agregó al mismo volumen de ácido clorhídrico concentrado,
obteniéndose así 7 gr. (78%) de clorhidrato de 3,4-dihidroxi
-omega (beta(para-hidroxifenil) alfa alfa-dimetil-etilamino)
acetofenona, con un punto de fusión de 252°C a 253°C Cl expe-
20 rimental 10,18%; Cl teórico 10,08%.

d.- (3,4-dihidroxifenil-1- (beta- (para-hidro-
xifenil) alfa alfa-dimetil etilamino 2-etanol-1.

25 3,5 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega
(beta-(para-hidroxifenil) alfa alfa-dimetil etilamino) -ace-
tofenona fueron disueltos en agua y se agregaron a la solu-
ción 12 cm³ de una solución de PdCl₂ 1% y 700 cm³ de carbón
activo. La mezcla fué agitada en una atmósfera de hidrógeno

224588



hasta que cesó la absorción de hidrógeno. El catalizador fué separado por filtración y el filtrado fué concentrado por evaporación a un volumen de 100 cm³. La solución fué alcalinizada con amoníaco, obteniéndose así 2,4 gr.

5 (77%) de (3,4-dihidroxifenil)-1-(beta-(para-hidroxifenil)al-
fa alfa-dimetil etilamino) 2-etanol-1 que, después de una re-
cristalización en dioxano, tenía un punto de fusión entre
160°C y 162°C. R experimental 4,54%; N teórico 4,42%.

EJEMPLO V

10 3,4-dihidroxifenil-1-(alfa metil-beta-(3,4-di-
hidroxifenil etilamino)-2-etanol-1.

Clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega-(1-metil
-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino) -acetofenona

15 A 8,0 gr. de 1-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-eti-
lamine (0,041 mol) se agregaron 5,8 gr. de 3,4-dibenciloxi-
omega-bromacetofenona (0,014 mol) y luego aproximadamente 5
cm³ de alcohol, bajo agitación. Después de algunos minutos,
se agregaron sucesivamente 20 cm³ de eter dietílico y 20 cm³
de ácido clorhídrico 4 N. El producto cristalino obtenido fué
20 separado por filtración, lavado con eter dietílico y agua
y secado al vacío a constancia de peso, obteniéndose así 7,5
gr. de clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega-1-metil-2-(3,4-
dimetoxifenil)-etilamino) acetofenona (91%), con un punto de
fusión entre 18°C y 192°C. Después de la recristalización
25 etanol acoso, el punto de fusión estaba comprendido entre
103°C a 104°C.



224588-1 FEB. 1956

b.- Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (1-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) -etil amino acetofenona

Una solución de 7,2 gr. de clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega-(1-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) etilamino acetofenona (0,0122 mol) en 350 cm³ en etanol 85% (15% de agua) fué hidrogenada después de agregarle un catalizador producido de 0,20 gr. de cloruro de paladio y 2 gr. de carbón activo, hasta que se absorbieron 0,0244 mol de hidrógeno. Luego el catalizador fué separado por filtración y el filtrado fué concentrado por evaporación al vacío hasta aproximadamente 10 gr. El producto cristalino fué separado por filtración, lavado con un poco de agua y secado al vacío, obteniéndose así 2,3 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-(1-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) etilamino acetofenona (49%), con un punto de fusión de 196°C a 198°C.

c.- Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (1-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) -etilamino acetofenona.

2,51 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (1-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) acetilamino acetofenona (0,0066 mol) fueron hervidos durante 15 minutos a reflujo, juntamente con 21 cm³ de ácido bromhídrico acuoso 48%. Luego la solución fué enfriada y los cristales obtenidos fueron separados por filtración, lavados con agua y secados al vacío, obteniéndose así 2,32 gr. de bromhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-(1-metil-2-(3,4-dihidroxiifenil)-etilamino acetofenona. Rendimiento 89%. Punto de fusión de 170°C a 172°C. Esta substancia fué convertida al clorhidrato disolviéndola en 25 cm³ de agua y 25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado.



024588

El material cristalizado fué separado por filtración, lavado con agua y secado al vacio sobre NaOH, obteniéndose así 1,86 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-(1-metil-2-(3,4-dihidroxifenil)-etilamino a acetofenona. Rendimiento 90% con respecto al bronhidrato. Punto de fusión 165°C a 168°C.

d.- 3,4 dihidroxifenil-1-(alfa-metil-beta-(3,4-dihidroxifenil)-etilamino)-2-etanol-1.

Una solución de 1,50 gr. de clorhidrato de 3,4 dihidroxi-omega-(1-metil-2-(3,4-dihidroxifenil)-etilamino acetofenona (0,00425 mol) en 150 cm³ de agua fué hidrogenada por medio de un catalizador hecho de 50 cm³ de cloruro de paladio y 0,5 gr. de carbón activo, hasta que la solución ya no contenia una cetona, siendo separado luego el catalizador por filtración y el filtrado, después de una concentración por evaporación al vacio a un volumen de algunos pocos cm³, fué alcalinizado con amoniaco. Después de la solidificación de la substancia precipitada, la misma fué separada por filtración y lavado con agua, seguido por un secado al vacio, obteniéndose así 1,02 gr. de 3,4-dihidroxifenil-1 (alfa-metil-beta-(3,4-dihidroxifenil)-etilamino) 2-etanol-1. Rendimiento 75%. Punto de fusión 130°C a 131°C.

E_{ma} (para $\lambda = 282 \text{ m}/\mu = 5970$).

EJEMPLO VI

3,4-dihidroxifenil-1 (beta)meta-hidroxifenil)-alfa-metil-etilamino)2-etanol-1.

a.º Clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega (be-

224588



ta meta-metoxifenil)-alfa-metil-etilamino)acetofenona.

4 gr. de 3,4-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona fueron disueltos en 10 cm³ de etanol. A esta solución se agregaron 6,8 gr. de meta-metoxi isopropilamina. Después de media hora de etano fué eliminada por destilación y al residuo se agregaron 20 cm³ de ácido clorhídrico 5N. El producto cristalino obtenido fué separado por filtración, lavado con eter dietilico y recristalizado en una mezola de lacohol y agua.

10 Se obtuvieron 3,1 gr. de clorhidrato de 3,4 dibenciloxi-omega (beta- (meta-metoxifenil)-alfa-metiletilamino) acetofenona con un punto de fusión de 156°C a 159°C.

b.- Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (meta-metoxifenil)-alfa-metil-etilamino)acetofenona.

15 10,2 gr. de clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega(beta-(meta-metoxifenil)-alfa-metil etilamino) acetofenona (0,192 mol) fueron disueltos en 200 cm³ de etanol y 50 cm³ en agua. Se agregó a esta solución una solución 1/5 de cloruro de paladio en ácido clorhídrico 0,1 N y 2 gr. de carbón activo. La mezola fué sacudida en una atmósfera de hidrógeno hasta que fueron absorbidos 0,385 mol de hidrógeno. La solución fué separada del catalizador y el filtrado fué evaporado al vacío. El producto cristalino obtenido fué separado por aspiración y lavado con agua, después de lo cual fué recristalizado en agua acidificada con algo de ácido clorhídrico, obteniendo así 4,4 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (meta-metoxifenil)-alfa-metil-etilamino) acetofenona

20

25



224588

con un punto de fusión de 196 a 197°C.

Cl experimental 9,96%. Cl teórico 10,07%.

c.- Monohidrato de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-(beta-(meta-hidroxifenil)-alfa-metil-etilamino acetofenona.

5

3,0 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (meta-metoxifenil)-alfa-metil-etilamino) acetofenona fueron hervidos con 25 cm³ de una solución 48% de HBr durante media hora. El producto cristalino formado después del enfriamiento fué extraído y disuelto en agua, después de lo cual se agregó a la solución del mismo volumen de ácido clorhídrico concentrado. El producto cristalino obtenido fué purificado por disolución en agua seguida por una precipitación con ácido clorhídrico. Se obtuvieron 1,55 gr. de monohidrato de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (meta-hidroxifenil)-alfa-metil etilamino) acetofenona. Cl experimental 9,90% Cl teórico 9,99%.

10

15

d.- 3,4-dihidroxifenil-1-(beta (meta-hidroxifenil) alfa-metil etilamino)2-etanol-1.

20

1 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (meta-hidroxifenil) alfa-metil etilamino) acetofenona fueron disueltos en 10 cm³ de agua y 10 cm³ de etanol. A esta solución se agregaron 4 cm³ de una mezcla de una solución 1% de cloruro de paladio y 20 mgr. de carbón activo y luego la solución fué agitada en una atmósfera de hidrógeno hasta que fué absorbido todo el hidrógeno. El catalizador fué separado por aspiración y el filtrado evaporado a un volumen de 4 cm³. La solución alcalinizada con amoníaco obteniendo

25



224588

así 700 mgr. de 3,4-dihidroxifenil-1-(beta (hidroxifenil) alfa-metil-etilamino)-2-etanol con un punto de fusión de 129°C a 130°C.

EJEMPLO VIII

5 3,4-dihidroxifenil-1(beta (orto-hidroxifenil)
-alfa-metil etilamino 2-etanol-1.

a.- Clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega-(beta (orto)metoxifenil)-alfa-metil etilamino)acetofenona.

10 7,7 gr. de 3,4-dibenciloxi-omega-bromoacetofe-
nona fueron disueltos en 15 cm³ de etanol. A esta solución
se agregaron 9,5 gr. de orto-metoxifenil-isopropilamina. El
etanol fué eliminado por destilación después de media hora
y al residuo se agregaron 50 cm³ de ácido clorhídrico 5N.
El producto cristalino formado fué separado por aspiración
15 y lavado con agua y acetona, obteniendo así 5 gr. de clor-
hidrato de 3,4-dibenciloxi-omega-(beta (orto-metoxifenil)-
alfa-metil etilamino) acetofenona, con un punto de fusión de
174 a 177°C.

Cl experimental 6,58% Cl. teórico 6,68%.

20 b.- Clorhidrato de 3,3-dihidroxi-omega-(beta (or-
to-metoxifenil)-alfa metiletilamino) acetofenona.

25 5,7 gr. de clorhidrato de 3,4-dibenciloxi-omega
(beta-(orto-metoxifenil)-alfa metil etilamino) acetofenona
(0,0107 mol) fueron disueltos en una mezcla de 150 cm³ de eta-
nol y 20 cm³ de agua. A esta solución se agregaron 12 cm³ de
una solución de cloruro de paladio 1% y 1,2 gr. de carbón ac-
tivo, después de lo cual la mezcla fué agitada en una atmósfe



224588

ra de hidrógeno hasta que se absorbieron 0,0214 mol de hidrógeno. El catalizador fué separado por aspiración y el filtrado fué evaporado al vacío hasta un volumen de algunos pocos cm³. El producto cristalino fué separado por aspiración y lavado con agua, obteniendo así 3,1 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega- (beta-(orto-metoxifenil)-alfa-metil etilamino) acetofenona, con un punto de fusión de 201 a 202°C. Cl. experimental 9,89%. Cl teórico 10,06%

5

c.- Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-(beta (orto-hidroxifenil)-alfa-metil etilamino) acetofenona.

10

2 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega (beta (orto-metoxifenil)-alfa-metil-etilamino) acetofenona fueron hervidos con 10 cm³ de una solución HBr 48% durante 1,5 horas. Después del enfriamiento, el producto cristalino fué separado por aspiración, lavado con agua y luego disuelto en 20 cm³ de agua con calentamiento simultáneo. A continuación se agregó a la solución el mismo volumen de ácido clorhídrico concentrado. El producto cristalino obtenido fué aspirado y lavado con agua, obteniendo así 1,75 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-beta (orto-hidroxifenil)-alfa-metil etilamino) acetofenona. La substancia se descompone por debajo del punto de fusión de 210 a 220 °C Cl experimental 10,61%, Cl teórico 10,52.

15

20

d.- 3,4-dihidroxifenil-1-(beta (orto-hidroxifenil-alfa-metil etilamino) 2-etanol-1.

25

1,25 gr. de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-omega-beta (orto-hidroxifenil) alfa-metil etilamino) acetofe-

224588



5 nona fueron disueltos en 20 cm³ de etanol y 20 cm³ de
agua. A esta solución se agregaron 3 cm³ de una solución
1% de cloruro de paladio que contenía 30 mgr. de carbón
activo, después de la cual la mezcla fué agitada en una
atmósfera de hidrógeno hasta que fué absorbido todo el
hidrógeno. Luego el catalizador fué separado por filtra-
ción y el filtrado fué evaporado hasta un volumen de apro-
ximadamente 5 cm³. El residuo fué alcalinizado con amonia-
co y se obtuvieron 0,8 gr. de 3,4-hidroxifenil-1 beta (oro
10 to-dihidroxifenil)-alfa-metil etilamino) 2o etanol l. La
substancia se descomponía a 125°C. Cl experimental 4,54%.
Cl teórico 4,62%.

15 Esta solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Holanda, el 23 de Octubre de 1954 con el núm.
191.788, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-
gente Estatuto Ley, sobre Propiedad Industrial.

224588



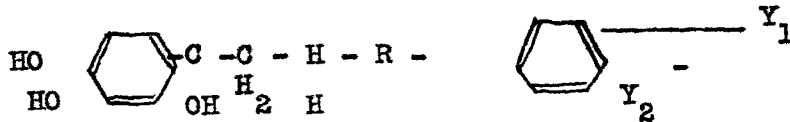
NOTA

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Método de producir arilalquilaminas, fenilaminas, alquilaminas substituidas, caracterizado por el hecho de producir compuestos de la fórmula general:

15



20

en que R representa un grupo alquileo bivalente con 2 a 5 átomos de carbono, e Y₁ e Y₂ o sea cada uno un grupo hidroxilo o uno de ellos un átomo de hidrógeno y el otro un grupo hidroxilo, por medio de métodos apropiados.

25

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, con la particularidad de que un compuesto de la fórmula:

