

P- 17.443

PH. 14778

RECEBIDA I



2 45470

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

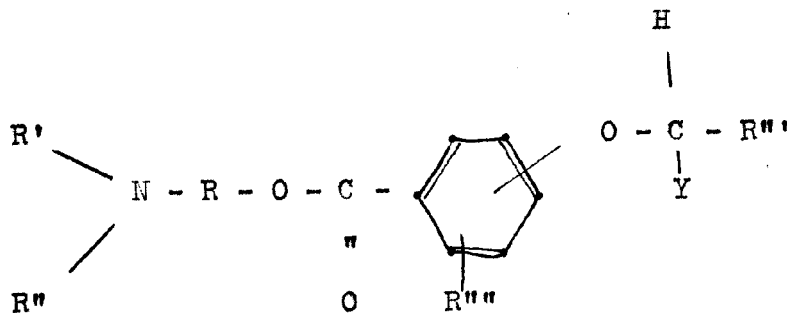
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS 'GLOECILAMPENTA BRIEKEN, entidad holandesa establecida en Emmasingel 29, Mindhoven, Holanda, por:

"UN METODO DE PRODUCIR NUEVAS AMINAS SECUNDARIAS O TERCIARIAS SUSTITUIDAS"

Es sabido que compuestos de la fórmula general:



en que R designa un radical hidrocarbonado bivalente, alifático

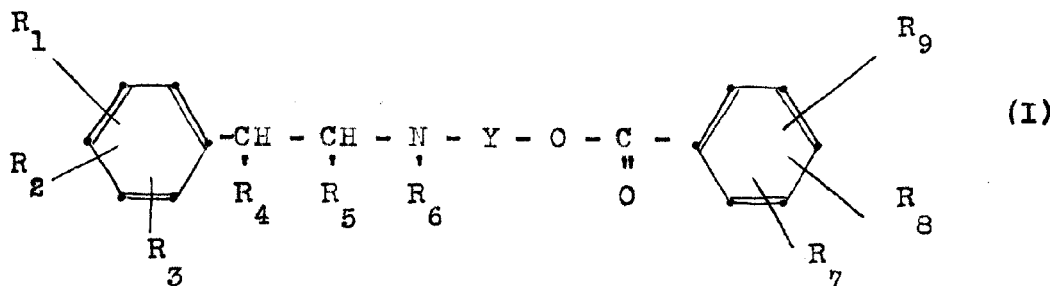
2 45470



cicloalifático o aromático que posee una cadena de carbono ininterrompida, R' y R'' designan un grupo alquilo, un grupo aralquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo o, conjuntamente un grupo alquilenos y R''' es un radical alifático, aromático o aralquilo, R'''' designa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi y, finalmente, Y es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, poseen propiedades terapéuticas y, en particular actúan como anestésicos locales.

Un ejemplo de tales compuestos está dado por un compuesto de la fórmula citada precedentemente, en que R es un radical etileno, R' y R'' son ambos un grupo etilo, mientras que R''' y R'''' son un grupo metilo y un grupo etoxi, respectivamente e Y es un átomo de hidrógeno, otro ejemplo de un compuesto asociado con este grupo es una sustancia, en que R es un grupo etileno, R' un grupo etilo, R'' un grupo 2-fenil-2-hidroxi-etilo, R''' un grupo metilo, mientras que Y y R'''' designan ambos un átomo de hidrógeno.

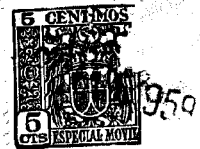
La solicitante ya ha descrito, en la solicitud de patente holandesa Acta N° 216.318 que no ha sido publicada hasta ahora, compuestos de la fórmula general:



o sales de los mismos.

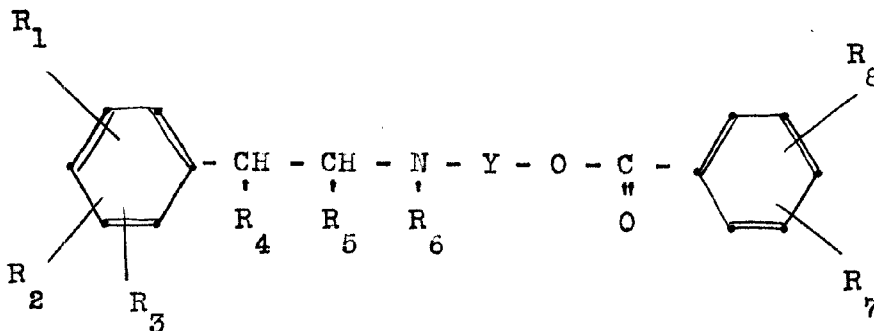
En esta fórmula, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y/o R<sub>3</sub> son un átomo de hidrógeno

2 45470



un grupo hidroxilo o alcoxi,  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,  $R_5$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  $R_6$  es un grupo alquilo o aralquilo e Y es un grupo alquilo, ciclo-alquile-  
 5 no o alquileno. Además el grupo  $R_6$  juntamente con el átomo de ni-  
 trógeno y el grupo Y puede formar un anillo de piperidina o un  
 anillo de alquil piperidina.  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  representan cada uno  
 un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado. Los compuestos  
 descritos en la solicitud de patente citada precedentemente, pro-  
 10 ducen una disminución de la presión sanguínea, la que se mantiene  
 durante un tiempo bastante prolongado, mientras que muchos de es-  
 tos compuestos poseen además, una actividad espasmolítica.

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula ge-  
 neral:



o sales de los mismos, en que  $R_1$  y  $R_2$  son un átomo de hidrógeno,  
 15 un grupo hidroxilo-alcoxi, un grupo benciloxi o un grupo amino,  
 $R_3$  es un grupo hidroxilo, alcoxi, benciloxi o amino,  $R_4$  un átomo de  
 hidrógeno o un grupo hidroxilo,  $R_5$  un grupo de hidrógeno o un grupo  
 alquilo,  $R_6$  un grupo alquilo, arilo, aralquilo o alquil-cicloal-  
 quilo, Y un grupo alquileno, cicloalquileno o alquil-cicloalquileno  
 20 o en que  $R_6$  juntamente con Y y el átomo de nitrógeno constituyen un

2 45470



grupo alquil-piperidilo o un grupo piperidilo;  $R_7$  y/o  $R_8$  designan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o benciloxi entendiéndose que por lo menos uno de los últimos grupos es un grupo hidroxilo o alcoxi, también tienen propiedades farmacológicamente interesantes.

En base de experimentos con animales se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la presente invención producen una disminución de la presión sanguínea, la que usualmente es mantenida durante un tiempo bastante prolongado y tienen una actividad espasmolítica y adrenolítica y además pueden producir bradicardia y no tienen efectos anestésicos locales.

Debería notarse que la solicitud de patente holandesa Acta 216.318 anterior, difiere de la presente solicitud en que los núcleos de benceno de la derecha de los compuestos en consideración de la fórmula indicada precedentemente contiene tres grupos hidroxilo o alcoxi, mientras que los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi o benciloxi en los núcleos bencénicos correspondientes. Otra diferencia consiste en que la categoría de los compuestos con los cuales están asociadas las sustancias de acuerdo con la solicitud anterior puede comprender compuestos en los cuales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno un átomo de hidrógeno. Esto no es posible con la categoría de los compuestos de acuerdo con la presente invención dado que en este caso por lo menos uno de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  es un grupo amino, hidroxilo, alcoxi o benciloxi.

Se hace referencia especial a aquellas de las varias combinaciones posibles de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  en las que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  son ambos un grupo hidroxilo o ambos un grupo alcoxi o benciloxi, y a aquellas en que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $R_3$  es un grupo hidroxilo, alcoxi o un grupo amino. Además se da

2 45470



importancia a la combinación en que  $R_7$  es un hidrógeno y  $R_8$  es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi. Esto también es válido para los casos en que  $R_7$  y  $R_8$  son ambos sea un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo.

5 Si el núcleo bencénico de la izquierda y/o de la derecha contiene más que un grupo alcoxi, resultan preferibles aquellos compuestos en los que los sustituyentes son grupos idénticos.

10 En los compuestos de acuerdo con la presente invención, los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  y  $R_8$  si ellos constituyen un grupo alcoxi, contienen preferentemente una cadena de carbono alifática inferior con 1 a 4 átomos de carbono, particularmente un grupo metílico o etílico.

15 Con los compuestos a describirse más adelante los grupos hidroxilo o alcoxi del núcleo bencénico de la izquierda o de la derecha preferentemente están ligados al átomo de carbono en posición para, el átomo de carbono en la posición para y a uno en la posición meta y a los átomos de carbono en la posición para y a dos en la posición meta.

20 De los compuestos en los cuales  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es un grupo amino se hará referencia a aquellos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son un átomo de hidrógeno y  $R_3$  es un grupo amino. Este grupo amino preferentemente está en la posición para u orto.

25 Si con los compuestos de acuerdo con la presente invención  $R_5$  es un grupo alquilo, este contiene preferentemente 1 a 4 átomos de carbono y particularmente es un grupo metilo,  $R_6$  preferentemente es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo con 2 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etilo, propilo o isopropilo. Si Y designa un grupo alquileno, el mismo contiene particularmente 1 a 8 átomos de carbono,  
30 no, preferentemente 3 a 7 átomos de carbono. Si el grupo  $R_6$  forma



2 45470

con el átomo de nitrógeno y el grupo Y un grupo alquilpiperidilo este grupo consiste preferentemente de un anillo de piperidina con un grupo metileno en la posición 3 o 4 respecto al átomo de nitrógeno (posición 1) En los compuestos de acuerdo con la presente invención del último tipo, el grupo benzoiloxi está ligado al grupo metileno. Los grupos R<sub>6</sub> e Y pueden formar, con el átomo de nitrógeno, también un anillo de piperidina, que no contiene un sustituyente alquilo. En este caso, el grupo benzoiloxi está ligado preferentemente al átomo de carbono del anillo de piperidina en la posición 3 o 4 con respecto al átomo de nitrógeno.

El efecto reductor de presión de los compuestos que se rán descritos detalladamente más adelante fué determinado, entre otros, con ratas blancas de aproximadamente 200 gr. Los animales fueron anestesiados por administración intraperitonea de 1,2 grs por kg de peso del cuerpo de etil-uretano (solución acuosa al 20%).

La presión sanguínea fué tomada por medio de un manómetro a mercurio en la arteria carótida izquierda. Con el fin de reducir la coagulación de la sangre se usó una solución de heparina. Las sustancias a probarse fueron administradas a través de una cánula que desembocaba en la vena femoralis. Con anterioridad y después de la administración de las sustancias bajo prueba fueron inyectadas cantidades idénticas de solvente, con el fin de poder juzgar cualesquier efecto sobre la presión sanguínea debido a cambios en volumen.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención aparentemente producían, en general, una disminución rápida de la presión sanguínea, y esta disminución adquiría su valor máximo un corto tiempo después de la inyección usualmente ya después de 1 a 2 minutos, después de lo cual el valor decrecía más o menos rápidamente hasta que la presión sanguínea llegaba a su valor inicial. Para

2 45470



diferentes compuestos este aumento de la presión sanguínea hasta el valor inicial se producía muy lentamente, de modo que la duración de la disminución de la presión sanguínea con una dosis de 400  $\gamma$  por rata era de 15 a 40 minutos.

5 Con el fin de expresar la disminución de la presión sanguínea mediante un parámetro determinado y con el fin de comparar sustancias entre sí, la Tabla indica, para una pluralidad de sustancias, el coeficiente de dosis eficaz (E.D.C.) Este E.D.C. se obtiene dividiendo el producto de la máxima disminución de la presión sanguínea (en porcentajes del valor inicial) y la duración de la disminución de la presión sanguínea como tal (en minutos) por la cantidad de la dosis bajo prueba (en 0,1 mgr. por rata de aproximadamente 200 gr).

10

La dosificación fué elegida de modo tal que la disminución máxima de la presión sanguínea era, como regla, 30 a 40% del valor inicial.

15

La actividad espasmolítica de naturaleza neurotrópica de los compuestos de acuerdo con la presente invención fué determinada en vitro contra carbaminoil-quinolina (Doryl) de acuerdo con el método de Magnus, descrito en Pflugera Archiv, 102, páginas 123 etc., (1904). De acuerdo con este método, la contracción, de un intestino es medida bajo la influencia de una solución de concentración conocida de carbaminoil-quinolina. Esta es un espasmógeno que posee un efecto neurotrópico. Luego se determinó que concentración de papaverina era necesaria para obviar la referida contracción en 50% y luego la concentración de un compuesto bajo prueba, que también era capaz de neutralizar la referida contracción en 50%. El cociente de las concentraciones de papaverina y compuesto bajo prueba que producían esta disminución de 50% es una medida de la actividad espasmolítica (en este caso de naturaleza neurotrópica). Esta actividad también está indicada en la Tabla.

20

25

30

2 45470



Si el espasmógeno es cloruro de bario, se mide un efecto espasmolítico de naturaleza musculotrópica. Con la expresión compuestos con un E.D.C. bajo se designan aquellos compuestos en los cuales E.D.C. es inferior que aproximadamente 50. Si el E.D.C. es superior que aproximadamente 75, los compuestos poseen un E.D.C. elevado.

Si la actividad espasmolítica de los compuestos medidos con respecto a Doryl es inferior que 15, una se refiere a compuestos con actividad espasmolítica reducida con respecto a Doryl. Se hace referencia a compuestos de acuerdo con la presente invención con una actividad espasmolítica elevada con respecto a Doryl, si esta actividad es superior a 25.

Si la actividad espasmolítica de los compuestos medidos con respecto al cloruro de bario es superior que la mitad de la de la papaverina, se dice que los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una actividad espasmolítica elevada con respecto al cloruro de bario. Si la actividad espasmolítica con respecto al cloruro de bario es inferior que 0,25 de la de la papaverina, se refiere a compuestos de acuerdo con la presente invención que presentan una actividad espasmolítica baja con respecto al cloruro de bario.

El efecto adrenolítico de los compuestos de acuerdo con la presente invención fué determinado por medio de un bazo de conejo aislado, que fué mantenido bajo contracción ininterrumpida mediante adrenalina. El relajamiento producido por los compuestos de acuerdo con la presente invención constituye una imagen cuantitativa del efecto adrenolítico.

La bradicardia producida por los compuestos de acuerdo con la presente invención fué determinada tomando un electro-cardiograma.

Estos experimentos han permitido determinar que la natura-

2 45470



leza y magnitud de los sustituyentes o grupos  $R_1$  a  $R_8$  e Y de los compuestos de acuerdo con la presente invención afectan la naturaleza y magnitud de los efectos farmacológicos medidos. En base de estas observaciones resultó posible determinar promediando algunas pocas reglas para la influencia de los grupos  $R_1$  a  $R_8$  e Y sobre el efecto farmacológico de los compuestos.

Un grupo amino en el núcleo bencénico de la izquierda tiende a aumentar el E.D.C. esto es válido particularmente con referencia a compuestos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son un átomo de hidrógeno y  $R_3$  es un grupo amino para u orto. La presencia de dos grupos hidroxilo en el núcleo bencénico izquierdo también tiende a aumentar el E.D.C. Esto es válido particularmente con referencia a aquellas sustancias en las que  $R_1$  y  $R_2$  designan un grupo hidroxilo para y meta, respectivamente.

Puede suponerse que los sustituyentes alcoxi en el núcleo bencénico izquierdo aumentan la actividad espasmolítica de los compuestos. Esto es válido más en particular para aquellos en los que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi y  $R_3$  es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alcoxi preferentemente es un grupo metoxi o etoxi, particularmente en las posiciones para o las posiciones para y meta.

Se ha encontrado en general que  $R_5$  en la forma de un grupo alquilo, particularmente un grupo metilo, tiende a aumentar la actividad espasmolítica.

Además se ha encontrado que una pluralidad de compuestos que producen una reducción considerable de la presión sanguínea y/o que tienen un efecto espasmolítico elevado contiene un grupo Y que consiste de una cadena alquilo ramificada o no que contiene 3 a 7 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo con 4 a 6 átomos de carbono.



2 45470

Además se tuvo la impresión que el agrupamiento -N-Y-,  
en que  $R_6$  e Y representan, juntamente con el átomo de  $R_6$   
nitrógeno, un grupo piperídilo que puede contener sustituyentes  
alquilo aumenta la capacidad de reducción de la presión sanguínea  
de un compuesto de acuerdo con la presente invención. El sustituyente  
alquilo representa preferentemente un grupo alquileno que  
posee entre 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metileno  
o isopropileno, que está ligado al anillo de piperidina en la  
posición 3 o 4 con respecto al átomo de nitrógeno. El sustituyente  
alquilo está ligado directamente al grupo benzoiiloxi.

La clase de compuestos de acuerdo con la presente invención  
comprende un grupo de sustancias que produce una reducción  
considerable de la presión sanguínea y presenta un efecto espas-  
molítico reducido y otro grupo de compuestos que producen una re-  
ducción baja de la presión sanguínea y, por el contrario, poseen  
una actividad espasmolítica elevada.

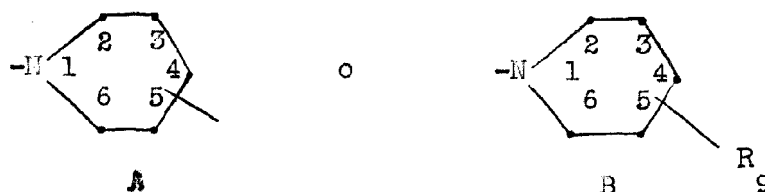
El primer grupo de compuestos puede ser subdividido en  
tres grupos separados. El primero de estos sub-grupos comprende  
aquellos compuestos en que  $R_1$  y  $R_2$  son átomos de hidrógeno,  $R_3$   
es un grupo amino, preferentemente en la posición orto o para,  
 $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo preferentemente  
un átomo de hidrógeno,  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  
alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, particularmente un átomo de  
hidrógeno o un grupo metilo,  $R_6$  es un grupo alquilo con 1 a 5 áto-  
mos de carbono, particularmente un grupo metilo, Y es un grupo al-  
quileno con 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente 3 a 5 átomos  
de carbono,  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a  
4 átomos de carbono y  $R_8$  es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de  
carbono,  $R_7$  y  $R_8$  preferentemente son un grupo metoxi que ocurre  
en las posiciones para y meta del núcleo bencénico.

2 454 70

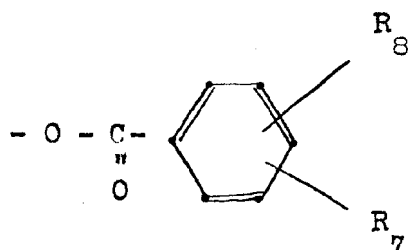


El segundo sub-grupo es similar al primero, pero difiere del mismo en que  $R_6$ , juntamente con el átomo de nitrógeno y el grupo Y, constituye un anillo de piperidina. Más en particular, este segundo sub-grupo puede ser formulado de la manera siguiente.

5  $R_1$  y  $R_2$  son ambos átomos de hidrógeno y  $R_3$  es un grupo amino, preferentemente en la posición orto o para.  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, preferentemente un átomo de hidrógeno,  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. El grupo  $R_6$ , juntamente con el átomo de nitrógeno y el grupo Y, constituye un anillo de la fórmula:



La ligadura libre en la fórmula A está ligada al grupo:



15 Esta ligadura preferentemente está ligada al átomo de carbono 4 del anillo de piperidina. En la fórmula B  $R_9$  representa un grupo alquileo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un grupo



2 45470

metileno, que preferentemente está ligado a la posición 4 del anillo de piperidina.  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y  $R_8$  es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono.  $R_7$  y  $R_8$  son preferentemente ambos un grupo metoxi, ligado en la posición para y meta respectivamente del anillo bencénico.

5

El tercer sub-grupo de la clase de compuestos con E.D.C. elevado y sustancialmente ninguna actividad espasmolítica, consiste de compuestos en los que  $R_1$  es un átomo de H,  $R_2$  y  $R_3$  son un grupo hidroxilo libre en las posiciones para y meta, respectivamente del anillo bencénico,  $R_4$  es un átomo de H,  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  $R_6$  es un grupo alquilo con 2 a 3 átomos de C, Y es un grupo alquileo con 3 a 5 átomos de C,  $R_7$  es un átomo de H o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de C, preferentemente un grupo metoxi o etoxi y  $R_8$  es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de C, preferentemente un grupo metoxi o etoxi.

10

15

La clase de compuestos que poseen una actividad espasmolítica elevada y que producen una disminución baja de la presión sanguínea comprende compuestos de la fórmula general de acuerdo con la presente invención, en que  $R_1$  es un átomo de H,  $R_2$  es un átomo de H o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de C,  $R_3$  es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de C,  $R_4$  es un átomo de H o un grupo hidroxilo,  $R_5$  es un átomo de H o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de C,  $R_6$  es un grupo alquilo con 1 a 5 átomos de C, Y es un grupo alquileo con 3 a 7 átomos de C,  $R_7$  es un átomo de H o un grupo alcoxi y  $R_8$  es un grupo alcoxi. Un grupo preferido de este sub-grupo consiste de compuestos en los que  $R_1$  es un átomo de H,  $R_2$  un átomo de H o un grupo para-metoxi o para-etoxi;  $R_3$  es un grupo meta-metoxi o meta-etoxi,  $R_4$  es un átomo de H,  $R_5$  es un átomo de H o un grupo metilo,  $R_6$  es un grupo alquilo con 2 a 3 átomos de C,

20

25

30



2 45470

Y es un grupo alquileo con 4 a 6 átomos de C,  $R_7$  es un átomo de H o un grupo para-metoxi o para-etoxi y  $R_8$  es un grupo meta-metoxi o meta-etoxi.

5 El efecto farmacológico de una pluralidad de compuestos resultará evidente de la Tabla. En la columna de la izquierda, los números indican el número del ejemplo en el cual se describe la producción del compuesto en consideración. En las tres columnas de la derecha están indicados el E.D.C. (= W.D.K) la actividad espasmolítica con respecto a Doryl y a  $BaCl_2$ .

10 Además se ha establecido que los compuestos I, III-V, IX-XII y XIV XV producían bradicardia y que los compuestos I, II, VI-VIII tenían una actividad adrenolítica.

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden producirse de varias maneras distintas. Estos métodos están designados en la presente solicitud por las letras de referencia A, B, C, D y E.

20 Según el método A un compuesto de la fórmula I (vease la hoja de fórmulas) reacciona con uno de los compuestos de las fórmulas IIa, IIb o IIc. En estas y las fórmulas que siguen a continuación  $R_1$  a  $R_8$  e Y designan los grupos o átomos tal como se ha indicado precedentemente, a no ser que exista una especificación distinta. En la fórmula IIb R designa un radical hidrocarbonado alifático inferior, por ejemplo metilo o etilo y  $R_{1g}$  indica un átomo de cloro o de bromo.

25 Según el método B un compuesto de la fórmula XII es acoplado con un compuesto de la fórmula XIII. En la última fórmula Me designa un átomo metálico, preferentemente un átomo alcalino, por ejemplo un átomo de sodio o de potasio. Hlg es un átomo de cloro, bromo o iodo.

30 Según el método C un compuesto de la fórmula XV reacciona

2 45470



con un compuesto de la fórmula XVI. En esta última fórmula X designa un átomo de cloro, bromo o iodo o un átomo ceto-oxígeno o aldehído-oxígeno.

5 Según el método D se introduce en los compuestos de la fórmula XIX el grupo  $R_6$ , que designa un grupo alquilo inferior, por reacción con un compuesto de la fórmula  $R_6Hlg$ , en que Hlg designa bromo o cloro, o con dimetilsulfato o dietilsulfato, si  $R_6$  representa un grupo metilo o etilo, respectivamente.

10 Según el método E son producidos compuestos en que  $R_4$  es un grupo hidroxilo mediante la hidrogenación de un compuesto de la fórmula XX.

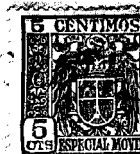
Los referidos métodos A - E no son adecuados en el mismo grado para la producción del compuesto en que  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  designa un grupo amino y/o en aquellos casos en que  $R_6$  es un átomo de H.

15 En tales compuestos el grupo (o grupos amino) son bastante activos y pueden reaccionar fácilmente con otros grupos. Esto es válido particularmente con referencia a la reacción en que un compuesto de la fórmula I ( $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es  $NH_2$  y/o  $R_6$  es H) reacciona con un compuesto de la fórmula IIc; un compuesto de la fórmula XV ( $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es  $NH_2$  y/o  $R_6$  es H) con un compuesto de la fórmula XVI (X es un halógeno o contiene un átomo ceto-oxígeno o aldehído-oxígeno); un compuesto de la fórmula XIX ( $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es  $NH_2$ ) con un dialquil-sulfato o un alquil-haluro.

20 Si a pesar de todo se utilizaran estas reacciones, es aconsejable proteger el grupo amino primario  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  o el grupo amino secundario NH, por ejemplo, por un grupo bencilo o acetilo, y aislar este último una vez terminada la reacción. Con el grupo bencilo esto puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica, por ejemplo con hidrógeno y un metal noble finamente dividido, por ejemplo platino o paladio. El grupo acetilo puede ser

25

30



2 45470

eliminado por saponificación, por ejemplo con lejía acuosa diluída, si fuera necesario en presencia de un alcohol alifático inferior, por ejemplo lejía de potasio o de sodio, acuosa diluída o con ácidos fuertes acuosos, diluídos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, si fuera necesario en presencia de un alcohol alifático inferior. Debería tomarse la precaución necesaria que la saponificación sea ejecutada para evitar una aislación del grupo benzoilo que está sustituido por los grupos  $R_7$  y  $R_8$ .

Los compuestos en los que  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es un grupo amino puede producirse, como alternativa, usando los referidos productos I, XII, XV y XIX como materiales de partida, en que  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  no representan grupos amino, sino grupos nitro. Si  $R_6$  designa un átomo de hidrógeno, puede llevarse a cabo las reacciones mencionadas bajo A a E sin que queden involucrados los referidos productos residuales, si  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  son grupos nitro. Una vez terminada la reacción de acoplamiento, el grupo nitro puede ser convertido en el grupo amino por reducción, que puede lograrse, por ejemplo, por medio de estaño (o hierro) y ácido clorhídrico o preferentemente por hidrogenación catalítica. Naturalmente, debe tomarse la precaución necesaria para que no sea usado para esta producción un agente reductor capaz de afectar el grupo benzoiloxi, dado que, por ejemplo, con sodio y alcohol puede ocurrir tanto la re-esterificación de un ester por un alcohol diferente y la reducción del grupo ester.

Los detalles de los métodos A a E están descritos a continuación.

#### METODO A.

Este método se lleva a cabo de una manera ya conocida,



2 45470

en principio, para la esterificación de un alcohol con un ácido, un ester o un haluro de ácido. La reacción se lleva a cabo preferentemente, con un haluro de ácido, La reacción puede llevarse a cabo con los componentes de reducción como tales, preferentemente en cantidades sustancialmente equimolares, pero es aconsejable llevar a cabo la reacción en la presencia de un solvente. Si un compuesto de la fórmula I reacciona con un haluro de ácido, preferentemente cloruro, el solvente puede ser un hidrocarburo líquido, por ejemplo eter de petróleo, hexano, heptano, octano, un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno o tolueno, además tetrahidrofurano y varios otros solventes orgánicos, por ejemplo eteres tales como eter dietílico, eter di-isopropílico, además acetona cloroformo o tetracloruro de carbono. La reacción puede ocurrir a temperatura ambiente, pero también por calentamiento de la mezcla de reacción, siendo la temperatura máxima el punto de ebullición de la mezcla de reacción. No es necesario agregar un ligante ácido a la mezcla de reacción, dado que una de las sustancias de partida, a saber el compuesto de la formula I, está disponible como base libre, y se une al haluro de hidrógeno liberado. La reacción transcurre bastante rápidamente, es decir después de 2 a 3 horas.

Al reaccionar los compuestos de la formula I con un ácido de la formula II, se produce agua. Por esta razón es interesante llevar a cabo la reacción de modo tal que el agua producida es extraída directamente de la mezcla de reacción. Por lo tanto es aconsejable llevar a cabo la reacción en un solvente con un punto de ebullición bastante elevado, por ejemplo un solvente que hierve a una temperatura superior a 70°C y que se destila azeotrópicamente con agua. Tales solventes pueden ser benceno, tolueno, o xileno. Como regla, la duración de la reacción es mayor que con el uso de un haluro de ácido de la formula IIc. Según el método A



2 45470

los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto de la formula I con un ester de la formula IIb, preferentemente un ester metílico o etílico. Si bien este método de esterificación es adecuado, en principio, el mismo es de menor importancia en el presente caso por razones prácticas, dado que los alcoholes de la formula I, cuya sintetización se logra solo con algunas dificultades, deben estar disponibles en exceso para terminar completamente una reacción con un ester de la formula IIb. Si no obstante esto, se lleva a cabo esta reacción, es ventajoso proceder de modo tal que el alcohol producido sea extraído, por ejemplo, por destilación. En este caso, la cantidad de alcohol en exceso de la formula I puede ser menor.

De acuerdo con los métodos citados precedentemente pueden producirse compuestos en los que  $R_4$  es un grupo hidroxilo. En este caso es importante, sin embargo, que en la sustancia de partida de la formula I,  $R_4$  debería designar sea un grupo hidroxilo bencilado o un grupo ceto. Una vez terminada la esterificación, el grupo bencilo es separado por hidrogenación catalítica o el grupo ceto es convertido en grupo hidroxilo por reducción, por ejemplo también por hidrogenación catalítica. Se presenta una dificultad cuando un grupo  $R_6$  es un átomo de H y la reacción se lleva a cabo con un haluro de ácido. En este caso, el átomo de nitrógeno debería ir ligado a un grupo acilo, que está destinado a ser separado luego por saponificación, de modo que prevalecerá la posibilidad de una saponificación adicional de la función ester. En este caso, por lo tanto es aconsejable proteger el átomo de nitrógeno por bencilación y separar luego el grupo bencilo por hidrogenación catalítica.

Los compuestos de la formula I, que son sustancias que no han sido descritas hasta ahora, pueden producirse de varias ma-

2 454 70



neras ya conocidas para la producción de amino-alcoholes sustituidos.

5 El material de partida esm por ejemplo un compuesto aralquil sustituido de la formula III, que es hecho reaccionar con un amino-alcohol de la formula IV. El compuesto aralquilo sustituido es, por ejemplo, un aralquilo halogenizado en la parte ali-  
fática, y este grupo aralquilo puede contener, además, un grupo ceto en la porción alquílica. El amino-alcohol es por ejemplo etanol-amina, propanol-amina 3-hidroxi-piperidina o 4-hidroxi-  
10 metil-piperidina.

De acuerdo con un segundo método de producción de los amino-alcoholes de la formula general I, el material de partida es una aralquil-amina sustituida de la formula V. Este compuesto de la formula V es hecho reaccionar, por ejemplo con un haluro  
15 mitad ester mitad ácido, preferentemente el cloruro ácido de la formula VI. En este formula Y' es un radical alquilenno divalente ramificado o no, con una cadena de 0 a 7 átomos de C, R' es un radical alifático, por ejemplo, un grupo metilo o etilo. Así son producidos amidas mitad ester mitad ácido de la formula VII. Es-  
20 tas amidas mitad ester mitad ácido pueden ser reducidas en el compuesto de la formula I con la ayuda de compuestos metálicos orgánicos, por ejemplo aquellos que contienen dos átomos de metales diferentes, por ejemplo hidruro de litio aluminio o hidruro de sodio boro.

25 De acuerdo con otro método un compuesto de la formula V es hecho reaccionar con un haluro de alcohol de la formula VIII. Una variante de este método consiste en que el material de paetida no es un haluro de alcohol, sino un haluro de aldehido o un haluro de cetona, y esto hace necesaria luego una reducción en al-  
30 cohol. Según otro método una amina de la formula V reacciona con

2 45470



una epoxida, por ejemplo etileno oxido. Este método es muy adecuado para la producción de hidroxí-aminas.

Una reacción de tipo distinto para la producción de amino alcoholes de la fórmula I consiste en la reducción catalítica de un alcohol ceto o aldehído con aminas de la fórmula V. Si fuera deseable, el último grupo de compuestos puede ser una dicetona o un dialdehído, pero esto implica el riesgo que ambos grupos carbonilo reaccionan cada uno con un grupo amino. Como es sabido, la reducción catalítica puede llevarse a cabo bajo la acción de un catalizador metálico, por ejemplo platino, paladio o níquel de Raney. Debería notarse que los últimos cuatro métodos no son adecuados para la producción de aquellos compuestos en los que los grupos N, R<sub>6</sub> e Y forman un anillo de piperidina o un anillo de piperidina sustituidos por un alquilo.

Como alternativa, el método de hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo partiendo de aralquilcetonas de la fórmula IX, que son convertidas en presencia de amino-alcoholes de la fórmula X, por hidrogenación catalítica, en amino-alcoholes de la fórmula U.

Un método que es particularmente adecuado para la producción de compuestos de la fórmula I, en que N, R<sub>6</sub> e Y forman, conjuntamente un anillo de piperidina o un anillo de piperidina sustituido por grupos alquílicos, consiste en la conversión de tetrahidro-furfuril-aminas de la fórmula XI. Por medio de hidrocarburos son separados los compuestos de la fórmula XI y al agregarse una lejía ocurre una ciclización, mediante la cual son producidas 2-hidroxí-piperidinas sustituidas en el átomo N.



2 45470

METODO B

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de la formula XII con un compuesto de la formula XIII. En estas formulas Hlg es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de iodo y Me es un átomo metálico, por ejemplo un átomo de potasio, o de sodio. Si un compuesto de la formula XII contiene, entre el atomo de H y un atomo de halógeno, una cadena alquileno de 4 a 5 atomos de C, existe el riesgo del cierre del anillo, en el cual el atomo de halógeno reacciona con el átomo de H. Por lo tanto, este método es menos adecuado para el uso de tales materiales de partida.

Con el método B el material de partida preferentemente es la base libre. El material de partida puede ser tambien una sal de la amina libre, por ejemplo la sal del ácido clorhídrico, pero en este caso es aconsejable hacer reaccionar una mol de la sal del compuesto de la formula XII con 2mol. del compuesto de la formula XIII o, y esto es una posibilidad diferente, con un equivalente del compuesto de la formula XIII y un equivalente de lejía, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, acuoso diluido.

Como solvente para la reacción del metodo B pueden usarse diferentes solventes orgánicos por ejemplo cloroformo, acetonitrilo, hidrocarbomos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno: los radicales de hidrocarbomos alifáticos son menos adecuados dado que los constituyentes de reacción son menos solubles en ellos. Además es aconsejables llevar a cabo la reacción a la temperatura de ebullición del solvente. Una temperatura de reacción normal se encuentra aproximadamente entre 70 y 130°C. La duración de la reacción es bastante larga y, a la temperatura dada, la misma

2 45470



se encuentra entre aproximadamente 50 y 100 horas.

Los compuestos de la formula XII pueden producirse haciendo reaccionar los alcoholes correspondientes con fosfopentacloruro, tionilcloruro, fosforoxicloruro, fosfotribromuro o tionilbromuro.

Si el grupo  $R_4$  es un grupo hidroxilo, el mismo puede ser halogenizado tambien en la referida reaccion. Esto puede evitarse por bencilación del grupo  $R_4$  acilándose previamente, por ejemplo acetilándolo.

Esta halogenización puede llevarse a cabo, si fuera deseable sin el empleo de un solvente. Frecuentemente se logran mejores resultados cuando la reaccion se lleva a cabo en la presencia de un solvente.

Solventes adecuados son: tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, en general solventes indiferentes. Otro método de producción de los compuestos de la formula XII consiste en que los compuestos de la formula V son hechos reaccionar con compuestos de la formula XIV. Preferentemente, es utilizada por lo menos una cantidad equimolar de un compuesto de la formula XIV. El compuesto de la formula V preferentemente está disponible en la forma de la base libre. El haluro de hidrógeno producido durante la reaccion es ligado por la sustancia de reaccion producida.

En la descripción del método B se ha hecho referencia al riesgo de ciclización. Este riesgo existe tambien en el presente caso, si un compuesto de la formula XIV contiene, entre los átomos de carbono a los cuales están ligados los átomos de halógeno dos o tres otros átomos de C.

Debería notarse que el método en el cual se usan compuestos de la formula XIV no es adecuado para la producción de compuestos de la formula XII, si en este compuesto de la formula XII,

2 45470



N, R<sub>6</sub> e Y constituyen conjuntamente un anillo de piperidina, sustituido o no.

METODO C .

5 Con el fin de obtener los compuestos de acuerdo con la presente invención la última etapa de esterificación con haluro de 3,4,5-trialcoxibenzoilo la que, si fuera necesario, puede ser seguida por otra etapa, por ejemplo la separación catalítica de grupos bencilo o la reducción de cualesquier grupos cetom puede reemplazarse por la producción de esterres trialcoxi-benzoilicos de la formula XVI, que son hechos reaccionar con compuestos de 10 la formula XV. En estas formulas R<sub>1</sub> a R<sub>9</sub> e y designan los grupos y atomos mencionados precedentemente, mientras que X es un atomo de haluro, por ejemplo un atomo de cloro, bromo o iodo, o un atomo de oxigeno con doble ligadura.

15 Si X es un atomo de halógeno, la reacción preferentemente se lleva a cabo de modo tal que una mol, del compuesto de la formula XVI es hecho reaccionar con por lo menos una mol. de la base libre de la formula XV. Preferentemente se hace uso de 2 equivalentes del ultimo compuesto, actuando una mol, como ligante de ácido. Como alternativa, puede usarse un equivalente del compuesto XV y además un equivalente de un ligante de ácido, por 20 ejemplo una amina terciaria tal como piridina, colidina o trietanol-amina.

25 La reacción entre un compuesto de la fórmula XV y XVI (X = halógeno) transcurre preferentemente en la presencia de un solvente. Con este fin pueden usarse los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, además cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, acetonitrilo.

Pueden usarse también eteres, tales como éter dietílico

2 45470



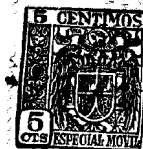
eter di-isopropílico, Además, en principio, pueden usarse como solvente los hidrocarburos alifáticos. Sin embargo, estos compuestos son muy poco polares, de modo que la reacción de acoplamiento transcurre muy lentamente.

5 Es aconsejable llevar a cabo la reacción a una determinada temperatura superior. Lo más simple es llevar a cabo la reacción a la temperatura de ebullición, del solvente. Una temperatura que se encuentra entre 40 y 130°C provee resultados adecuados.

10 La duración de la reacción varía con la elección del solvente y la temperatura de reacción. En esta relación la duración de la reacción puede variar entre algunas pocas horas y aproximadamente dos días. Si en la fórmula XVI, X es un átomo ceto o un átomo de aldehído oxígeno, preferentemente la reacción transcurre con hidrógeno y un catalizador metálico. Esta hidrogenación  
15 catalítica puede llevarse a cabo con un metal noble, por ejemplo, platino, paladio o níquel de Raney como catalizadores. No es muy aconsejable, usar como material de partida, los compuestos de la fórmula XV en que R<sub>6</sub> no representa un átomo de N; si R<sub>6</sub> es un grupo alquilo, deben usarse temperaturas y presión elevadas durante  
20 la hidrogenación catalítica, por ejemplo temperaturas entre 100 y 200°C y presiones entre 10 y 100 atmósferas. Si fuera deseable, una vez terminada la hidrogenación, puede introducirse el grupo R<sub>6</sub> por alquilación, si el mismo representa un grupo alquilo o aralquilo, El presente método es menos adecuado para las reacciones entre  
25 aquellos productos en los cuales los compuestos de la fórmula XVI contiene una cadena de carbono con menos de 3 átomos de C entre el átomo de oxígeno del grupo ester y el átomo de oxígeno X. Si a pesar de esto se usaran tales compuestos, esto significa una complicación de la hidrogenólisis del ester.

30 Si se usa platino o paladio como un catalizador, la hi-

2 45470



drogenación puede llevarse a cabo a presión y temperatura normales, preferentemente en un medio ácido o, si fuera necesario, en un medio neutro o debilmente alcalino. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de ácido clorhídrico, ácido acético ó ácido sulfúrico diluido. Si fuera deseable, la base libre es sometida a una hidrogenación catalítica con un compuesto de la fórmula XVI.

La hidrogenación con níquel de Raney preferentemente se lleva a cabo en un medio alcalino y a una temperatura y presión superiores. Con el fin de obtener el medio alcalino no es necesario agregar lejía. Es suficiente trabajar con la base libre. Como regla, es aconsejable elegir el pH del medio de reacción entre 8 y 11. Si la base libre no es suficientemente alcalina, la adición de un alcali diluido, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, puede aumentar el pH hasta el valor mencionado.

A temperatura preferentemente es elegida entre 60 y 100° C y la presión entre 1 y 10 atmósfera, la reacción puede llevarse a cabo en la presencia de un solvente no auto-reductor, que preferentemente será un alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol, propanol, isopropanol o alcohol amílico o mezcla de los mismos con agua, siendo necesario trabajar la mezcla de reacción de modo tal que no puede ocurrir un intercambio de ester. Durante la reacción puede ocurrir a veces el intercambio de ester. En este caso debería usarse otro alcohol diluido como un solvente. Como alternativa la hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo en agua o en ácido acético o mezcla de los mismos.

Debería notarse que, si la sustancia de partida de la fórmula IV contenía un grupo benciloxi o un grupo ceto, estas funciones son convertidas durante la reacción de ligadura en un grupo hidroxí.



2 45470

5

Los compuestos de la formula XVI pueden producirse de distintas maneras. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II es esterificado con un alcohol de halógeno de la fórmula VIII. La reacción esterificadora transcurre bajo condiciones que, en lo demás, son las mismas que las existentes durante las reacciones de esterificación.

10

Con el fin de producir compuestos de la fórmula XVI, un compuesto de la fórmula II puede ser esterificado con un di-alcohol de la fórmula XVII. Así se obtienen los compuestos de la fórmula XVIII. La esterificación puede transcurrir nuevamente de la manera descrita precedentemente. Es aconsejable llevar a cabo la reacción con por lo menos 1 cantidad equimolar del di-alcohol con el fin de evitar que se obtengan compuestos en los que los dos grupos alcohol están esterificados. Los hidroxí-esteres obtenidos pueden ser convertidos entonces por agentes halogenante capaces de reemplazar los grupos hidroxilo por un átomo de halogeno, en un compuesto de la fórmula XVI. Los agentes halogenadores pueden ser tionilcloruro, fosforopentacloruro, cloruro de fósforo, oxí-cloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y tionilbromuro.

15

20

De acuerdo con un tercer método los compuestos de la fórmula XVI pueden ser producidos por esterificación de un compuesto de la fórmula XIII, preferentemente una sal alcalina por ejemplo la sal de sodio, con un compuesto alifático di-halogeno de la fórmula XIV. Nuevamente la reacción se lleva a cabo preferentemente con por lo menos 1 cantidad equimolar del compuesto di-halogeno con el fin de evitar que también el segundo átomo de halogeno participe en la esterificación. El compuesto de halogeno preferentemente es el compuesto dicloro o dibromo.

25

30

Los compuestos de la fórmula XVI, en los que X representa un átomo de oxígeno con ligadura doble, pueden producirse por

2 45470



5 esterificación de un ácido o un ácido de haluro de la fórmula II con un aldehído o un alcohol ceto. Como alternativa la esterificación puede llevarse a cabo con un di-alcohol, después de lo cual el grupo alcohol no esterificado es oxidado en un grupo aldehído o ceto. En el último caso la esterificación se lleva a cabo preferentemente con por lo menos una cantidad equimolar de di-alcohol. De acuerdo con un tercer método los ésteres ceto o aldehído son obtenidos por esterificación de un compuesto de la fórmula XIII, preferentemente una sal alcalina del mismo con una acetona de halógeno o un aldehído de halógeno.

10

#### METODO D

De acuerdo con este método un compuesto de la fórmula XIX reacciona con alquilo de halógeno de la fórmula Hlg R<sub>6</sub>, por ejemplo ClR<sub>6</sub>. Si R<sub>6</sub> es un grupo metilo o etilo, el compuesto deseado también puede ser obtenido haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XIX con dimetilsulfato o dietilsulfato. La reacción con un compuesto de la fórmula R<sub>6</sub>Hlg, preferentemente se lleva a cabo con por lo menos 1 mol. de la base libre de la fórmula XIX. Preferentemente se usan 2 mol. de este compuesto para ligar el ácido liberado durante la reacción. Como alternativa, puede usarse 1 mol. de la base libre y puede agregarse 1 mol. de un ligante de ácido al medio de reacción, por ejemplo una amina terciaria, tal como piridina, colidina o trietanolamina o un carbonato inorgánico tal como el carbonato de sodio o de potasio. Como un solvente con esta reacción de metilación pueden usarse hidrocarburos aromáticos por ejemplo benceno o, tolueno además cloroformo, tetracloruro de carbono, éteres orgánicos, por ejemplo éteres dietílico o di-isopropílico, si fuera deseable a un alcoholes tales como etanol-propanol, isopropanol, o butanol, siempre que las con-

15

20

25

2 45470



5 diciones de reacción sean elegidas de modo tal que no puedan ocurrir un intercambio de ester, Si fuera deseable, pueden usarse como solventes tetrahidrofurano o dioxano. Las temperaturas a las cuales preferentemente se lleva a cabo esta reacción se encuentra entre 40 y 120°. La reacción puede transcurrir a temperatura ambiente, pero preferentemente a la temperatura de ebullición del solvente. La duración de la reacción, que varía también con el solvente usado y la temperatura de reacción es de algunas pocas horas a un día.

10 Si se hace uso de un dialquilsulfato como agente de alquilación, preferentemente se usa una solución acuosa, mientras que se agrega lejía simultáneamente con el dialquilsulfato, tomándose la precaución necesaria para que la mezcla de reacción reaccione siempre de modo alcalino.

15

#### METODO E

20 La reducción de acuerdo con este método se lleva a cabo mejor por hidrogenación en la presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo platino o paladio. Además puede usarse el níquel de Raney. Naturalmente, este método es importante solamente si  $R_4$  es un grupo hidroxil.

25 Los métodos C y D no son adecuados para la producción de aquellos compuestos de acuerdo con la presente invención, en los que N,  $R_6$  e Y forman un anillo de piperidina o un anillo de piperidina sustituido por un grupo alquilo.

Debería notarse que los compuestos de acuerdo con la presente invención, pueden producirse, como alternativa, en la forma de sales, por ejemplo la sal del ácido clorhídrico, ácido acético ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico.

30 Finalmente debería notarse que los métodos descritos



2 45470

bajo A hasta E sirven como ejemplos de la manera en que pueden producirse los compuestos de acuerdo con la presente invención. La descripción no es exhaustiva de los ejemplos de realización del presente invento ni los métodos descritos, como tampoco los ejemplos que siguen a continuación, deberían interpretarse como restringidos los derechos reivindicados.

EJEMPLOS

Cuando en los presente ejemplos se hace referencia a alcohol y eter, se trata de etanol 96% y eter dietílico, respectivamente, a no ser que se especifique otro material.

I.- 2-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 5- / N-butyl-2''-(4''-metoxifenil)- etilamino / - hexano.

a) 5-butilamino-hexanol-2.

Una solución de 43 gr. (0,37 mol) de 5-cetohexanol-2 (producido tal como se describe en Doklady Akad. Nauk. SSSR 88, 845 (1953), 33 gr. (0,45 mol) de butilamina en 150 ml. de alcohol fueron hidrogenados a temperatura ambiente bajo presión atmosférica con platino como catalizador. Al terminar la absorción del hidrógeno, la mezcla de reacción fué separada por filtrado, el filtrado fué acidificado con ácido clorhídrico concentrado. El alcohol fué evaporado y el residuo disuelto en agua. Esta solución fué lavada con eter. Luego alcalinizada y sometida tres veces a una extracción con eter. Los extractos etereos fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados, el eter evaporado y el residuo destilado al vacío. El rendimiento era 20 gr. (31%). Punto de ebullición 65 a  $80^\circ\text{C}/0,7$  mm. Peso equivalente 178 (calculado 173).



2 45470

b) 5-  $\overline{\text{N-butyl-2'-(4''-metoxifenil) etilamino}}$  hexanol-2.

5 Una mezcla de 19 gr. (0,11 mol) de 5-butilamino-hexanol-2 y 8 gr. (0,038 mol) de bromuro de 4-metoxifenil-etilo (producido tal como se describe en J. Org. Chem. 9, 250 (1944) fué calentada a 105 - 110°C durante 7 horas. Después de enfriamiento se agregaron 25 ml. de eter anhidro y la mezcla se dejó estacionada durante 20 horas. Se agregaron luego 25 ml. de agua y la capa acuosa fué separada. La capa de eter fué lavada una vez con 10 ml. de agua. Las capas acuosas recogidas fueron sometidas dos veces a una extracción con 10 ml. de eter. Estos extractos etereos fueron reunidos con la capa eterea y secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se encontró por titración, que la capa acuosa contenía 0,037 iones  $\text{Br}^-$  equivalentes. La solución en el eter fué filtrada, el eter evaporado y el residuo destilado al vacío. El rendimiento 6,5 gr. (57%). Punto de ebullición 158 a 162° C. Peso equivalente 310 (calculado 307).

c) 2-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 5-  $\overline{\text{N-butyl 2''-(4''-metoxifenil) etilamino}}$  hexano.

20 A una solución de 3,1 gr. (0,01 mol) de 5-  $\overline{\text{N-butyl 2''-(4''-metoxifenil)-etilamino}}$  hexanol-2 en 80 ml. de benceno seco se agregaron 2,1 gr (0,01 mol) de cloruro de 3,4-dimetoxi-benzilo y esta solución fué hervida durante 6 horas. Después de la evaporación del benceno, se obtuvo un aceite que fué disuelto en 15 ml. de alcohol al 30%, alcalinizado con 5 ml. de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado y después de una dilución con agua a 100 ml. fué sometido dos veces a una extracción con 30 ml. de eter. Los extractos etereos fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados y el eter evaporado. El residuo



245470

aceitoso tenía un peso de 3,3 gr (= 70%). Peso equivalente 472 (calculado 471) Espectro de absorción ultravioleta

$\lambda_1$ max	262,5 m/ $\mu$	$\epsilon_1$ max	7.850
$\lambda_2$ max	285 m/ $\mu$	$\epsilon_2$ max	5,200

5 II.- 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 5- [N metil-2"- (4"-ami-  
nofenil) etilamino 7 hexano-clorhidrato.

a) 5-metilamino-hexanol-1.

10 La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo Ia. En lugar de usar platino, se empleó como catalizador uno hecho de níquel de Raney. Dado que se encontró que el peso equivalente era demasiado elevado después de la primera destilación, la sustancia fué purificada disolviendo el clorhidrato en agua; esta solución fué lavada con eter y luego alcalinizada, después de lo cual la misma fué sometida a una extracción con eter.  
15 Los extractos etereos fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados, el eter evaporado y el residuo nuevamente destilado al vacío. El rendimiento era 30%. Punto de ebullición 80 a 83°C/0,8 mm. Peso equivalente 140 (calculado 131).

b) 5- [N-metil 2'-4"-nitrofenil) etilamino 7 hexanol-1.-

20 Una solución de 7 gr. de 5-metilamino-hexanol-1 (0,05 mol) 11,5 gr. (0,05 mol) de bromuro de 2-(4'-nitrofenil) etilo (producido tal como se describe en J. Am. Chem. Soc. 62, 1436 (1940) y 7,5 gr. (0,05 mol) de trietanolamina en 100 ml. de alcohol absoluto fueron hervidos durante 10 horas. Luego el alcohol fué evaporado  
25 y se agregaron al residuo 50 ml. de agua y 200 ml. de eter. La capa



245470

5 eterea fué lavada dos veces con 25 ml. de agua. Se encontró por titración que la capa acuosa contenía 0,05 iones  $\text{Br}^-$  equivalentes. La capa eterea fué sometida a una extracción doble con 20 ml. de ácido clorhídrico 0,15 N. La solución acuosa así obtenida fué alcalinizada con 5 ml. de solución de hidróxido de sodio al 50% y sometida a una doble extracción con 50 ml. de eter. Los extractos etereos fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados y el eter fué evaporado. El rendimiento era 1,5 gr. (11%). Peso equivalente 279 (calculado 280).

10 c) Clorhidrato de 1-(3,4'-dimetoxi-benzoiloxi) 5- [N-metil 2''-(4''-aminofenil) etilamino] hexano.

15 El compuesto nitro correspondiente fué producido por el método descrito bajo Ic por la esterificación del compuesto descrito en el párrafo precedente mediante cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo. Este compuesto nitro fué hidrogenado con paladio como catalizador en alcohol al 40%. El rendimiento era 77%. Contenido de cloro 14,7% (calculado 14,6%). Espectro de absorción ultravioleta.

20  $\lambda_1$  max 247,5 m  $\mu$   $\epsilon_1$  max 14,400  
 $\lambda_2$  max 290 m  $\mu$   $\epsilon_2$  max 6,850

III.- Clorhidrato de 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 4- [N-etil-1''-metil-2''-(4''-metoxifenil) etilamino] butano.

a) N,N-etil-1'-metil 2''-(4''-metoxifenil) etil 3-carbaetoxi-propionamida.

25 A una solución de 57,9 grs. (0,3 mol) de N-etil-1-metil



2 45470

2-(4'-metoxifenil) etilamina en 200 ml. de benceno anhidro fué agregada dentro de una media hora con agitación y enfriamiento simultáneo en baño maría a temperatura ambiente, una solución de 24,7 gr (0,15 mol) de cloruro de 3-carbaetoxi-propienilo (para su producción vease J. Am. Chem. Soc. 60, 402 (1938) en 150 ml. de benceno anhidro. La mezcla fué hervida, con agitación simultánea, durante 3 horas, enfriada y el sedimento formado fué separado por filtrado y lavado con eter. El eter y el benceno fueron separados del filtrado por evaporación y el residuo fué destilado al vacío. El rendimiento era 46 gr. (95%). Punto de ebullición 172 a 175° C/0,1 mm.

b) 4- [ N-etil 1'-metil 2'-(4"-metoxifenil) etilamino ] butanol-1.

Una solución de 46 gr. (0,15 mol) de N,N-etil-1'-metil 2'-(4" metoxifenil) etil 3 carbaetoxi-propionamida en 200 ml. de eter anhidro fué agregada, durante 30 minutos, a una solución de 20 grs. (0,5 mol) de hidruro de litio-aluminio en 500 ml. de eter anhidro. La mezcla fué hervida entonces durante 20 horas. El complejo de reacción fué descompuesto con agua y el sedimento obtenido fué separado por filtrado y lavado con eter. La solución eterea fué secada sobre sulfato de sodio, filtrada, el eter evaporado y el residuo destilado en vacío. El rendimiento era de 31 gr. (78%). Punto de ebullición 158 a 163° C/0,08 mm. Peso equivalente 257 (calculado 265).

c) Clorhidrato de 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 4- [ N-etil-1"-metil 2"- (4"'-metoxifenil) etilamino ] butano.

La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo Ic por la esterificación del compuesto descrito en



2 45470



dimiento era 100%. El producto no destilado fué usado para la reacción siguiente:

c) 4- [ N-etil 1'-metil 2'-(3",4"-dimetoxifenil) etilamino ] butanol-1.-

5 La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo IIb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedente con una solución de hidruro de litio-aluminio en eter. El rendimiento era 70%. Punto de ebullición 165 a 168°C/0,08 mm. Peso equivalente 297 (calculado 295).

10 d) 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 4- [ N-etil 1"-metil 2"-(3"',4"'-dimetoxifenil) etilamino ] butano.

15 La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo Ic esterificado el compuesto descrito en el párrafo precedente con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo. El clorhidrato no cristalizaba en acetona, metil-etil-cetona, alcohol y mezclas de estos solventes con eter. La base libre se aisló disolviendo el clorhidrato en agua, alcalinizando esta solución con amoniaco y sometiéndola a una extracción con eter. El rendimiento era 95%  
20 Peso equivalente 460 (calculado 459). Espectro de absorción ultravioleta.

$\lambda_1$ max	262 m $\mu$	$\epsilon_1$ max	12,000
$\lambda_2$ max	287 m $\mu$	$\epsilon_2$ max	7,320

V.- Clorhidrato de 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 6- [ N-etil 1"-metil 2"-(4"'-metoxifenil) etilamino ] hexano.

25 a) 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 6-brom-hexano.



# 2 45470

Una suspensión de 20,5 gr (0,1 mol) de una sal de sodio del ácido 3,4-dimetoxibenzoico en una solución de 30 gr. (0,12 mol) de 1,6-dibromo-hexano en 250 ml. de acetonitrilo anhidro fué hervida durante 90 horas. Después del enfriamiento el sedimento fué separado por filtración. El acetonitrilo fué separado del filtrado por evaporación en vacío y el residuo destilado en vacío. El rendimiento era 14,5 gr. (42%). Punto de ebullición 202 a 205°C/0,5 mm. Contenido de bromo 25,8% (calculado 23,2%) Con la destilación se recobraron 16,5 gr de 1,6-dibromo-hexano

b) Clorhidrato de 1-(3',4',-dimetoxi-benzoiloxi) 6- [N-etil 1"-metil 2"-(4"-metoxifenil) etilamino ] hexano.

Una solución de 15,5 gr. (0,08 mol) de N-etil-1-metil 2-(4'-metoxifenil) etilamino y 13,8 gr. (0,04 mol) de 1-(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi)-6-bromohexano en 100 ml. de acetonitrilo anhidro fueron hervidas durante 100 horas. El acetonitrilo fué evaporado al vacío y al residuo se agregaron 75 ml. de eter anhidro. El sedimento fué separado por filtración y el eter separado del filtrado por evaporación. El residuo fué disuelto en 20 ml. de ácido clorhídrico alcohólico 2N y el alcohol evaporado en vacío. El residuo fué cristalizado desde una mezcla de 15 ml. de metil-etilcetona y 30 ml. de eter. El rendimiento era 15,5 gr. (77%). Punto de fusión 32 a 33°C.

Contenido de cloro 7,8% (calculado 7,2%) espectro de absorción ultravioleta.

$\lambda_1$ max	262 m $\mu$	$\epsilon_1$ max	12,400
$\lambda_2$ max	285 m $\mu$	$\epsilon_2$ max	6,300

2 45470



Después de una cristalización en una mezcla de metil-etilcetona y eter el punto de fusión se elevó a 95-98°C.

Contenido de cloro 7,2% (calculado 7,2%).

Análisis:

5            Encontrado : C 65,84%    H 8,20%    N 3,06%  
              Calculado:    C 65,70%    H 8,17%    N 2,84%

Este compuesto puede ser producido de una manera distinta.

a 1)        Bromhidrato de 1-bromo-6-  $\int$  N-etil 1"-metil 2"-(4"-metoxifenil) etilamino  $\int$  hexano.

10            Una solución de 19,3 gr. (0,1 mol) de N-etil 1-metil 2(4'-metoxifenil) etilamino y 24,4 grs. (0,1 mol) de 1,6-dibromohexano en 250 ml. de alcohol absoluto fué hervida durante 4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción fué separada por filtración y el alcohol separado del filtrado por evaporación.  
15            Al residuo se agregaron 100 ml. de acetona y después de un día en una heladera, el sedimento fué separado por filtración y secado. El rendimiento era 21 gr. (48%). Contenido de bromo (ionógeno) 19,7% (calculado 18,3%).

20            b 1)        Clorhidrato de 1(3',4'-dimetoxi-benzoiloxi) 6-  $\int$  N-etil 1"-metil 2"-(4"-metoxifenil) etilamino  $\int$  hexano.

25            Una suspensión de 12 gr. (0,05 mol) de la sal sódica del ácido 3,4-dimetoxibenzoico y 11 gr. (0,025 mol) del bromhidrato descrito en el párrafo precedente en 250 ml. de acetonitrilo anhidro fué hervida durante 100 horas y el acetonitrilo luego evaporado en vacío. Al residuo se agregaron 100 ml. de agua y 200 ml

2 45470



de eter, la capa eterea fué aislada y la capa acuosa extraída una vez con 50 ml. de eter. Los extractos etereos fueron recogidos lavados dos veces con 50 ml. de agua, secados sobre sulfato de sodio y filtrados. Al filtrado se agregaron 25 ml. de ácido clorhídrico alcohólico 2N y el depósito fué separado por filtración. El depósito fué cristalizado en una mezcla de 10 ml. de metil-etilcetona y 20 ml de eter. El rendimiento era 6,7 gr. (50%). Punto de fusión 93 a 96°C. Contenido de cloro 7,5% (calculado 7,2%).

10 VI) Clorhidrato de N- [2'-(4"-metoxifenil)etil]-4-(3", 4"-dimetoxi-benzoiloxi) piperidina.

a) 4-hidroxi-piperidina.

Este compuesto fué producido convirtiendo di-2-carbae-toxi-etilamina en el compuesto benzoilo, el que fué convertido mediante la condensación de Dieckmann con NaH en 3-carbaetoxi-15 4-oxo-N-benzoil-piperidina.

Este último compuesto fué saponificado, decarboxilado y luego convertido por reducción catalítica en 4-hidroxi-N-benzoil-piperidina. Mediante saponificación se obtuvo del último producto la 4-hidroxi-piperidina. Esta producción está descrita en J. Am Chem. 20 Soc. 68, 1051 (1946).

b) N- [2'-(4"-metoxifenil)-etil]-4-hidroxi-piperidina.

Una mezcla de 8 gr. (0,08 mol) de 4-hidroxi-piperidina, 25 6,5 grs (0,03 mol) de 4-metoxi-fenil-etilbromuro y 25 ml. de bence-no fué hervida y el benceno evaporado por destilación. Después de una media hora todo el benceno ha sido destilado y el residuo fué



2 45470

calentado durante 8 horas en un baño de aceite a 110°C. Después del enfriamiento se agregaron 50 ml. de eter, el depósito fué separado por filtración y lavado dos veces con 30 ml. de eter. El eter fué separado del filtrado por evaporación y el residuo se tornó cristalino. El rendimiento era 4,2 gr. (60%). Punto de fusión 83 a 84°C. Peso equivalente 250 (calculado 235). Contenido metoxi 13,2% (calculado 13,2%).

c) Clorhidrato de N- [2'-(4"-metoxifenil)-etil] -4-(3", 4"-dimetoxi-benzoiloxi)-piperidina.

La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo Ic por esterificación del compuesto descrito en el párrafo precedente con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo. Una complicación de esta reacción fué la precipitación del clorhidrato de N- [2'-(4"-metoxi-fenil) etil] -4-hidroxi-piperidina, que se separó de la reacción. Se recuperaron 43% del producto de partida. El rendimiento era 29%. Punto de fusión 210 a 211°C.

Contenido de cloro 7,94% (calculado 8,19%). Espectro de absorción ultravioleta:

$\lambda_1$ max	=	263 m $\mu$	$\epsilon_1$ max	=	13,400
$\lambda_2$ max	=	287 m $\mu$	$\epsilon_2$ max	=	6,750

Análisis:

Encontrado: C 63,52; 63,79% H 7,11; 7,02% N 3,24%

Calculado : C 63,38% H 6,89% N 3,21%

VII.- Diclorhidrato de N- [2'-(4"-aminofenil)-etil] -4-(3", 4"-dimetoxi-benzoiloxi)-metilpiperidina.

a) 4-hidroximetil-piperidina.



2 45470

La 4-hidroximetil-piperidina fué obtenida por hidrogenación catalítica del correspondiente compuesto de piperidina en ácido acético al 80% a 60°C bajo una presión de 4 atm. Como catalizador se usó platino (J. fur Prak Che. 151 74 (1938) J. Am. Chem. Soc. 69, 630 (1947))

b) N- [2'-(4"-nitrofenil) etil ] -4-dihidroximetil-piperidina.

Una solución de 11,5 gr (0,1 mol) de 4-hidroximetil-piperidina y 11,5 gr de 2-(4'-nitrofenil) etilbromuro (0,05 mol) en 75 ml de benceno anhidro fué calentada entre 65 y 70°C durante 2,25 horas. Después del enfriamiento, el depósito fué separado por filtración y el filtrado lavado dos veces con 10 ml. de agua. La capa de benceno fué extraída dos veces con 20 ml. de ácido clorhídrico 2N y los extractos del ácido clorhídrico 2N recolectados fueron lavados una vez con 20 ml. de eter. La capa acuosa fué alcalinizada con 20 ml. de solución de hidróxido de sodio al 50% y los cristales obtenidos fueron separados por filtración, lavados con agua y secados sobre pentóxido de fosforo. El rendimiento era 5,0 gr (38%). Punto de fusión 125 a 127°C. Peso equivalente 256 (calculado 264).

c) Clorhidrato de N- [2'-(4"-nitrofenil) etil ] 4-(3", 4"-dimetoxi-benzoiloxi) metilpiperidina.

La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo Ic por esterificación del compuesto descrito en el párrafo precedente con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo. El rendimiento era 58%. Punto de fusión 210 a 211°C. Contenido de cloro 7,57% (calculado 7,64%).



2 45470

d) Diclorhidrato de N- [2'-(4"-aminofenil) etil ]4-(3",  
4"-, -dimetoxi-benzoiloxi)-metilpiperidina.

La producción se llevó a cabo según el método descrito  
en Ic reduciendo catalíticamente el compuesto descrito en el pá-  
rrafo precedente. En este caso se usó el paladio como catalizador.  
El rendimiento era 50%. Punto de fusión 272 a 273°C (bajo descom-  
posición). Contenido de cloro 14,9% (calculado 15,1%) Espectro  
de absorción ultravioleta.

10

$$\begin{array}{ll} \lambda_1 \text{ max} = 250 \text{ m } \mu & \epsilon_1 \text{ max} = 15.800 \\ \lambda_2 \text{ max} = 292,5 \text{ m } \mu & \epsilon_2 \text{ max} = 8.150 \end{array}$$

Análisis:

Encontrado: C 58,46 58,56% H 6,87; 6,95% N 5,97; 6,08%

Calculado: C 58,59% H 6,79% N 5,95%

15

VIII.- Diclorhidrato de N- [2'-(2"-aminofenil) etil ]4-(3",4"-  
dimetoxi-benzoiloxi)-metilpiperidina.

a) N- [2'-(2"-nitrofenil) etil ]4-hidroximetil-piperidina.

La producción se llevó a cabo llevando a cabo el método  
descrito en VIIb haciendo reaccionar 4-hidroxi-metil-piperidina  
con bromuro de 2-(2'-nitrofenil) etilo. Rendimiento 30%. Peso equi-  
valente 259 (calculado 264).

20

b) Clorhidrato de N-2'-(2"-nitrofenil) etil-4-(3",4"-dime-  
toxi-benzoiloxi)metil-piperidina.

La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método  
descrito en Ic por esterificación del compuesto descrito en el pá-

25



2 454 70

rrafo precedente con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo. La sustancia no cristalizaba y fué reducida sin purificación.

c) Diclorhidrato de N- [2'-(2"-aminofenil) etil]-4-(3", 4"-dimetoxi-benzoiloxi)-metilpiperidina.

5

La producción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito bajo Ic por reducción catalítica del compuesto descrito en el párrafo precedente. En este caso se usó paladio como catalizador. Rendimiento 15% (el procedimiento se inició mediante un rendimiento cuantitativo en la producción del compuesto nitro).

10

Punto de fusión 258 a 259°C. Contenido de cloro 15,4% (calculado 15,1%) Espectro de absorción ultravioleta:

$$\lambda_1 \text{ max} = 243 \text{ m}\mu$$

$$\Sigma_1 \text{ max} = 25600$$

$$\lambda_2 \text{ max} = 291 \text{ m}\mu$$

$$\Sigma_2 \text{ max} = 7,800$$

Análisis:

15

Encontrado: C 56,66% H 7,10% OCH<sub>3</sub> 11,43%

Calculado: C 58,59% H 6,79% OCH<sub>3</sub> 13,16%

IX.- Clorhidrato de 1-(4'-metoxi-benzoiloxi)-4- /N-etil-2"-  
(4"-etoxi-fenil)-etilamino 7-butano.

a) N-N-etil-2"-(4"-etoxifenil) etil 3-carbaetoxi-propionamida.

20

La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIa haciendo reaccionar N-etil-2-(4'-etoxifenil) etilamina con cloruro de 3-carbaetoxi-propionilo. Sin embargo, en este caso se usó como ligante para el ácido no la amina misma, sino trietilamina.

25

El producto de reacción crudo (48 gr = 100%) fué usado



2 45470

directamente para la reacción siguiente.

b ) 4- [N-etil-2'-(4"-etoxifenil) etilamina ] butanol-1

La producción se llevó a cabo por el método descrito en IIIb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedente con hidruro de litio-aluminio. Rendimiento 36%. Punto de ebullición 155 a 157°C/ 0,1 mm. Peso equivalente 270 (Calculado 265).

c) Clorhidrato de 1-(4'-metoxi-benzoiloxi)-4- [N-etil-2"-(4"-etoxi-fenil)-etilamino ]-butano.

La producción se llevó a cabo según el método descrito en Ic por esterificación del compuesto descrito en el párrafo precedente con cloruro de 4-metoxi-benzoilo. Rendimiento 74%. Punto de fusión 103 a 104°C. Contenido de cloro 8,20% (calculado 8,14%)  
Espectro de absorción ultravioleta:

$$\lambda_{\max} = 258 \text{ m } \mu \quad \epsilon_{\max} = 17.800$$

Análisi:

Encontrado: C 66,05% H 7,99% N 3,19 %

Calculado: C 66,19% H 7,87% N 3,22 %

X.- Clorhidrato de 1-(4'-metoxi-benzoiloxi)-4- [N-etil-1"-metil-2"-(4"-etoxifenil)-etilamino ]-butano.

a) N,N-etil-1'-metil-2'-(4"-etoxifenil)-etil-3-carbaetoxi-propionamida.

La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIa haciendo reaccionar N-etil-1'-metil-2'-(4"-etoxifenil)etilamina con cloruro de 3-carbaetoxipropionilo. Sin embargo, se usó la

2 45470



trietilamina en lugar de la amina misma como ligante de ácido.  
Rendimiento 69%. Punto de ebullición 182 a 193°C/0,1 mm.

b) 4-  $\int$  N-etil-1'-metil-2'-(4"-etoxifenil) etilamino  $\int$   
butanol-1

5 La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedente con hidruro de litio-aluminio. Rendimiento 78%. Punto de ebullición 149 a 153°C/0,08 mm. Peso equivalente 277 (calculado 279).

c) Clorhidrato de 1-(4'-metoxi-benzoiloxi)-4-  $\int$  N-etil-1"-  
10 metil-2"- (4"-etoxifenil)-etilamino  $\int$ -butano.

15 La producción se llevó a cabo según el método descrito en Ic mediante la esterificación del compuesto descrito en el párrafo precedente con cloruro de 4-metoxi-benzoilo. Rendimiento 80%. Punto de fusión 83 a 86°C. Contenido de cloro 7,93% (calculado 7,89%). Espectro de absorción ultravioleta:

$$\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu \quad \epsilon_{\text{max}} = 17.400$$

Análisis:

Encontrado: C 64,67% H 8,11% N 3,07%

Calculado: C 66,80% H 8,07% N 3,11%

20 XI.- Clorhidrato de 1-(4'-etoxi-benzoiloxi)-4-  $\int$  N-etil-1"-  
metil-2"- (4"-etoxifenil)-etilamino  $\int$ -butano.

25 La producción se llevó a cabo según el método descrito en Ic por esterificación del compuesto descrito en Xc de N-etil-1'-metil-2'-(4"-etoxifenil) etilamino butanol-1 con cloruro de 4-etoxi-benzoilo. Rendimiento 87%. Punto de fusión 113 a 114°C.

2 45470



Contenido de cloro 7,50% (calculado 7,65%) Espectro de absorción ultravioleta:

$$\lambda_{\max} = 257 \text{ m}\mu \quad \epsilon_{\max} = 17.300$$

Añálisis:

5

Encontrado: C 67,63% H 8,47% N 3,08%

Calculado: C 67,37% H 8,28% N 3,03%

XII.- Clorhidrato de 1-(4'-hidroxi-benzoiloxi)-4- [N-etil-1"-metil-2"-4(4"-etoxifenil)etilamino ]-butano.

10

a) Clorhidrato de 1-(4'-benciloxi-benzoiloxi)-4- [N-etil-1"-metil-2"-4(4"-etoxifenil) etilamino ]-butano.

15

La producción se llevó a cabo según el método descrito en Ic por esterificación del compuesto descrito en el párrafo Xc de 4- [N-etil-1"-metil-2"-4(4"-etoxifenil)-etilamino ]-butanol-1 con cloruro de 4-benciloxi-benzoilo. Rendimiento 86%. Punto de fusión 114 a 117°C. Contenido de cloro 6,73% (calculado 6,78%).

b) Clorhidrato de 1-(4'-hidroxi-benzoiloxi)-4- [N-etil-1"-metil-2"-4(4"-etoxifenil)-etilamino ]-butano.

20

5,23 gr del compuesto descrito en el párrafo precedente fueron disueltos en 75 ml. de alcohol al 80%. Se agregó un catalizador de paladio prehidrogenado y libre de ácido, obtenido de 150 mgr. de cloruro de paladio y 750 mgr. de carbon activo, y se llevó a cabo una etapa de hidrogenación. Una vez que se ha absorbido la cantidad de hidrogeno calculada, el catalizador fué separado por filtración y el filtrado espesado hasta la sequedad en vacio. El residuo fué cristalizado en 25 ml. de acetona, filtrado y secado. Rendimiento 3,55 gr. (82%). Punto de fusión 129 a 130°C

25

2 45470



Contenido de cloro 8,14% (calculado 8,18%). Espectro de absorción ultravioleta:

$$\lambda_{\max} = 259$$

$$\epsilon_{\max} = 17.100$$

Análisis:

5

Encontrado: C 66,41% H 8,07% N 3,20%

Calculado: C 66,49% H 7,91% N 3,24%

XIII.- Clorhidrato de 1-(4'-metoxi-benzoloxi)-4- [N-etil-1'-metil-2''-(3'', 4'', 5''-trimetoxifenil)-etilamino] -butano.

10

a) N,N-etil-1'-metil-2''-(3'', 4'', 5''-trimetoxifenil)etil-3-carbaetoxi-propionamida.

La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIa, haciendo reaccionar N-etil-1'-metil-2''-(3'', 4'', 5''-trimetoxifenil)-etilamina con 3-carbaetoxi-propionilcloruro. Sin embargo, se usó como ligante de ácido la trietilamina y no amina misma. La conversión transcurrió cuantitativamente. El producto crudo fué usado para la reacción siguiente.

15

b) 4- [N-etil-1'-metil-2''-(3'', 4'', 5''-trimetoxifenil)-etilamino] butanol-1

20

La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedent con hidruro de litio aluminio. El rendimiento era 45%. Punto de ebullición 182 a 186°C/0,5 mm. Peso equivalente 318 (calculado 325).



2 45470

c) 1-(4"-metoxi-benzoiloxi)-4- [N-etil-1"-metil-2"-(3",  
4", 5"-trimetoxifenil) etilamino] butano.

5 La producción se llevó a cabo según el método descrito en lo esterificando el compuesto descrito en el párrafo precedente con 4-metoxi-benzoilcloruro. El rendimiento era 61%. Espectro de absorción ultravioleta:

$$\lambda_{\max} = 254 \text{ a } 258 \text{ m } \mu \quad \epsilon_{\max} = 17.300$$

Peso equivalente 470 (calculado 459).

10 XIV.- Clorhidrato de 1-3',4'-dietoxi-benzoiloxi)-4- [N-propil-2"-(4"-hidroxifenil)-etilamino] butano.

a) 1-(4'-benciloxi-fenil)-2-nitro-etano.

15 Una solución de 75 gr. (0,35 mol) de 4-benciloxi-benzaldehído (J. Chem. Soc. 1935, 1540), 27 grs. (0,44 mol) de nitrometano y 20 ml. de butitamina en 200 ml. de benceno anhidro fueron hervidos durante dos horas y el agua producida fué separada por destilación. Después de una ebullición de dos horas se obtuvieron aproximadamente 6,5 ml. de agua. El benceno fué evaporado en vacío y se agregaron al residuo 150 ml. de eter de petróleo (40 a 60°C). El sedimento fué separado por filtración, lavado con eter de petróleo (40-60°C) y secado. Rendimiento 44 gr. (50%) Punto de fusión 112 a 114°C.

20 b) 2-(4'-benciloxifenil)-etilamina.

25 Una solución de 44 gr. (0,17 mol) de 1-(4'-benciloxifenil)-2-nitroeteno en 300 ml. de tetrahidrofurano anhidro se agregó bajo agitación y en el curso de una hora, a una solución

245470



de 30 gr. (0,8 mol) de hidruro de litio-aluminio en 700 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla fué hervida bajo agitación durante 4 horas. El complejo de reacción fué descompuesto con agua y el sedimento obtenido fué separado por filtración y lavado con 200 y 100 ml. respectivamente de eter. Los filtrados recogidos fueron secados con sulfato de sodio, separados por filtración y los solventes se evaporaron. El residuo fué destilado en vacio. El rendimiento era 20 gr. (53%). Punto de ebullición 170 a 174°C/0,2 mm. Peso equivalente 235 (calculado 227).

c) N-propionil-2-(4'-benciloxifenil)-etilamina.

Una mezcla de 20 grs. (0,09 mol) de 2-(4'-benciloxifenil) etilamina y 100 ml. de anhídrido de ácido propiónico fueron hervidos durante 40 minutos. Luego la cantidad sobrante de anhídrido de ácido propiónico evaporado en vacio y se agregaron al residuo 50 ml. de eter. El sedimento fué separado por evaporación y lavado con 25 ml. de eter. El rendimiento era 18 gr. (72%). Punto de fusión 64 a 66°C.

d) N-Propil-2-(4'-benciloxifenil) etilamina.

Una solución de 18 gr. (0,064 mol) de N-propionil-2(4'-benciloxifenil) etilamina en 250 ml. de tetrahidrofurano fué agregada, bajo agitación y en el curso de 10 minutos, a una solución de 7 gr. (0,18 mol) de hidruro de litio-aluminio en 250 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción fué hervida luego, bajo agitación, durante 20 horas y luego descompuesta agregándole 15 ml. de agua. El sedimento fué separado por filtración y lavado con dos veces 250 ml. de eter. Los filtrados recogidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y los solventes fueron evaporados. El residuo fué destilado en vacio. El rendi-

2 45470



miento era 10 gr. (58%). Punto de ebullición 158 a 165° C/0,1 mm. Peso equivalente 281 (calculado 269).

e) N,N-propil-2'-(4"-benciloxifenil) etil-3-carbaetoxi-propionamida.

5

La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIa haciendo reaccionar el compuesto descrito en el párrafo precedente con 3-carbaetoxi-propionilcloruro. Sin embargo, se usó la trietilamina como ligante del ácido clorhídrico. El producto crudo (14,6 gr = 102%) fué usado directamente para la reacción siguiente:

10

f) 4- [N-propil-2'-(4"-benciloxi) fenil-etilamino]butanol-1

La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedente con hidruro de litio-aluminio. El rendimiento era 70%. Punto de ebullición 202 a 212° C/0,5 mm. Peso equivalente 334 (calculado 341).

15

g) 1-(3',4'-dietoxi-benzoiloxi)-4- [N-propil-2"-(4"-benciloxifenil)-etilamino]butano.

20

La producción se llevó a cabo según el método descrito en Ic. El rendimiento era 90%. Peso equivalente 524 (calculado 532).

h) Clorhidrato de 1-(3',4'-dietoxi-benzoiloxi)-4- [N-propil-2"-(4"-hidroxifenil) etilamino]butano.

25

Una solución de 2,74 gr. (0,0045 mol) de clorhidrato de

2 45470



5 1-(3',4'-dietoxi-benzoiloxi)-4- [N-propil-2"-(4"'-benciloxife-  
nil) etilamino ] butano en 75 ml. de alcohol al 80% fué hidro-  
genada a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica, con  
30 mgr. de platino como catalizador. Una vez que haya sido ab-  
sorbida la cantidad calculada de hidrógeno, la mezcla de reacción  
fué separada por filtración y el alcohol y agua fueron evapora-  
dos en vacío a una temperatura inferior a 25°C. El residuo fué  
secado por la adición y evaporación de 50 y 25 ml. de benceno  
anhidro. El residuo no cristalizaba en alcohol, acetona o mez-  
cla de alcohol y eter, metil-etilcetona y eter, o alcohol iso-  
propílico y eter. El rendimiento era 2,4 gr (104%). Contenido  
de cloro 7,13% (calculado 7,40%). Espectro de absorción ultra-  
violeta:

15

$$\begin{array}{ll} \lambda_1 \text{ max} = 263 \text{ m} / \mu & \epsilon_1 \text{ max} = 10.600 \\ \lambda_2 \text{ max} = 285 \text{ m} / \mu & \epsilon_2 \text{ max} = 5.200 \end{array}$$

XV.- Clorhidrato de 1-(4'-etoxi-benzoiloxi)-4- [N-propil-  
1"-metil-2"-(3"',4"'-dihidroxifenil) etilamino ] butano.

a) 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-nitropropeno-1

20 Una solución de 60 grs. (0,19 mol) de 3,4-dibenciloxi-  
benzaldehído, 20 gr. (0,27 mol) de nitroetano y 5,5 ml.  
de butilamina en 100 ml. de tolueno seco fué hervida durante 18  
horas, mientras que el agua producida fué evaporada por destila-  
ción. Después de una ebullición de 18 horas se obtuvieron apro-  
ximadamente 3 ml. de agua. El tolueno fué evaporado en vacío y  
se agregó al residuo una mezcla de 100 ml. de eter de petróleo  
25 (40 a 60°C) y 300 ml. de alcohol. El sedimento fué separado por

2 45470



filtración.y secado. El rendimiento era 33 gr (47%). Punto de fusión 112 a 115°C.

b) 1-metil-2-(3',4'-dibenciloxifenil) etilamina.

5 Una suspensión de 25 gr (0,067 mol) de 1-(3',4'-dibenciloxifenil)-2-nitro-propano-1- en 210 ml de metilal anhidro fueron agregados a una velocidad tal a una solución de 10,5 gr (0,28 mol) de hidruro de litio-aluminio en 70 ml. de metilal anhidro que la mezcla de reacción siguió hirviendo. A continuación la mezcla fué hervida durante una hora adicional, enfriada y descompuesta agregándola 28 ml. de agua. El sedimento fué separado por filtración, lavado dos veces con 70 ml. de benceno y dos veces con 50 ml. de ter. El filtrado fué secado sobre sulfato de sodio, filtrado, los solventes fueron evaporados y el residuo disuelto en 200 ml. de eter. Esta solución fué extraída con 150 ml. de ácido clorhídrico 0,4N y la solución acuosa fué lavada con 125 y 75 ml de eter. A continuación la solución acuosa fué alcalinizada agregándole 40 ml. de solución de hidróxido de sodio 2N y extraída con 150, 150 y 100 ml. de eter. Los extractos etereos recogidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y el solvente fué evaporado. El rendimiento era 13,8 gr. (64%)  
10  
15  
20  
Peso equivalente 347 (calculado 347).

c) N-propionil-1-metil-2-(3',4'-dibenciloxi-fenil)etilamina.

25 Una mezcla de 15 grs. (0,043 mol) de 1-metil-2-(3',4'-dibenciloxifenil) etilamina y 40 ml. de anhídrido de ácido propiónico fué hervida durante una hora, La cantidad en exceso del anhídrido de ácido propiónico fué evaporado en vacío y el residuo fué usado directamente para la reacción siguiente. El rendimiento era 100%.



2 45470

d) N-propil-1-metil-2-(3',4',-dibenciloxifenil) etilamina.

5 La producción se llevó a cabo según el método descrito en XVb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedente con una solución de hidruro de litio-aluminio en metilal. La mezcla de reacción fué hervida, en este caso, sin embargo, durante dos horas. El rendimiento era 73%. Punto de ebullición 184 a 188°C/0,01 mm. Peso equivalente 386 (calculado 389).

e) N,N-propil-1'-metil-2'-(3'',4''-dibenciloxifenil)etil-3-carbaetoxi-propionamida.

10 La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIa haciendo reaccionar el compuesto descrito en el párrafo precedente con S-carbaetoxi-propionilcloruro. Sin embargo, se usó la trietalamina como ligante del ácido clorhídrico. El producto crudo (12 gr = 103%) fué usado directamente para la reacción siguiente.

f) 4-[N-propil-1'-metil-2'-(3'',4''-dibenciloxifenil) etilamina]-butanol-1.

20 La producción se llevó a cabo según el método descrito en IIIb reduciendo el compuesto descrito en el párrafo precedente con hidruro de litio-aluminio. El rendimiento era 87%. Punto de ebullición 210 a 220°C/0,05 mm. Peso equivalente 456 (calculado 461).

g) Clorhidrato de 1-(4'-etoxi-benzoiloxi-)-4-[N-propil-1''-metil-2''-(3''',4'''-dibenciloxifenil) etilamino]-butano.

25 La producción se llevó a cabo según el método descrito en

2 45470



5 Ic, esterificando un compuesto descrito en el párrafo precedente con 4-etoxibenzoilcloruro. El rendimiento era 97%. Peso equivalente 741 (calculado 609) Este producto crudo fué usado directamente para la reacción siguiente.

h) Clorhidrato de 1-(4'-etoxi-benzoiloxi)-4- [N-propil-1"-metil-2"-(3"',4"'-dihidroxifenil) etilamina ] butano.

10 Una solución de 2 gr. (0,003 mol) del compuesto descrito en el párrafo precedente en 50 ml. de alcohol al 80% fué hidrogenado a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica, con un catalizador de paladio libre de ácido. El catalizador fue obtenido por hidrogenación de una solución de 100 mgr. de cloruro de paladio en una suspensión de 500 mgr. de norito y 10 ml. de agua.  
15 El catalizador de paladio fué separado luego por filtración y lavado con agua y alcohol hasta que el filtrado tenía una reacción neutra. Una vez que haya sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, la mezcla de reacción fué filtrada y el agua y el alcohol fueron separados del filtrado por evaporación en  
20 vacío por debajo de 30°C. El residuo no cristalizaba en una mezcla de metil-etilcetona y eter, o acetona y eter. El rendimiento era 0,9 gr. (63%) Contenido de cloro 8,2% (calculado 7,63%).  
Espectro de absorción ultravioleta.

25

$$\lambda_{\max} = 257 \text{ m } \mu \quad \epsilon_{\max} = 14.200$$

análisis:

Calculado: N 3,01%  $\text{OC}_2\text{H}_5$  9,67%

Encontrado : N 3,08%  $\text{OC}_2\text{H}_5$  9,40%

2 45470



XVI.- Clorhidrato de 1- [1'-metil-2'-hidroxi-2'-(4"-hidroxi-fenil)etil ] -3-(4'-metoxi-benzoiloxi) metil-piperidina.

a) 3-hidroxi-metil)-piperidina.

5 La producción se llevó a cabo según el método descrito en VIIa. El rendimiento era 35%. Punto de ebullición 130 a 132°C 14 mm. Peso equivalente 119 (calculado 115).

b) Clorhidrato de 1- [1'-metil-2'-oxo-2'-(4"-benciloxifenil)-etil ] -3-hidroximetilpiperidina.

10 Una solución de 9,3 gr (0,03 mol) de 1-(4'-benciloxifenil)-3-bromopropanona-2 y 3,4 gr (0,03 mol) de 3-hidroximetilpiperidina y 4,5 gr. (0,045 mol) de trietilamina en 125 ml. de alcohol absoluto fueron hervidos durante tres horas. La mezcla de reacción fué espesada hasta 75 ml. y luego vertida en 300 ml. de agua. El aceite producido fué extraído dos veces con 125 ml de eter y los extractos etereos recogidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados, el eter evaporado y se agregaron 15 25 ml. de benceno anhidro al residuo y evaporado. El residuo fué disuelto en 200 ml. de eter y filtrado. La solución eterea fué agregada lentamente a 15 ml. de ácido clorhídrico alcohólico 20 2,4N. Se formó un sedimento aceitoso espeso que cristalizaba lentamente. El sedimento fué separado por filtración y secado. El rendimiento era 4,5 gr. (40%) Punto de fusión 156 a 159°C (bajo descomposición) Contenido de cloro 9,49 % (calculado 9,11%).

25 c) Clorhidrato de 1- [1'-metil-2'-oxo-2'-(4"-benciloxifenil etil ] -3-(4'-metoxiBenzoiloxi)metil piperidina.



2 45470

La producción se llevó a cabo segun el método descrito en Ic por esterificación del compuesto descrito en el párrafo precedente con 4-metoxi-benzoilcloruro. Sin embargo, se usó la trietilamina como ligante del ácido clorhídrico. El rendimiento era 76%. Punto de fusión 189 a 194 °C (bajo descomposición). Contenido de cloro 6,87% (calculado 6,78%).

d) Clorhidrato de 1- [1'-metil-2'-hidroxi-2'-(4"-hidroxifenil) etil ] -3-(4'-metoxi-benzoiloxi) metil-piperidina.

La producción se llevó a cabo segun el metodo descrito en XVb por hidrogenación del compuesto descrito en el párrafo precedente con ayuda de un catalizador de paladio-carbono libre de ácido. El rendimiento era 33%. Punto de fusión 201 a 207°C (bajo descompoisición). Contenido de cloro 8,07% (calculado 8,15%)

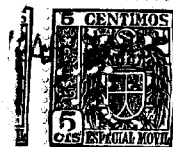
Espectro de absorción ultravioleta:

$\lambda_{max} = 258,5 \text{ m}\mu \quad \epsilon_{max} = 18,700$

Analisis:

Encontrado :	C 63,42%	H 7,01%	N 3,39%
Calculado :	C 63,38%	H 6,89%	N 3,22%

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 23 de Noviembre de 1957, bajo el nº 222.701 se acoge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

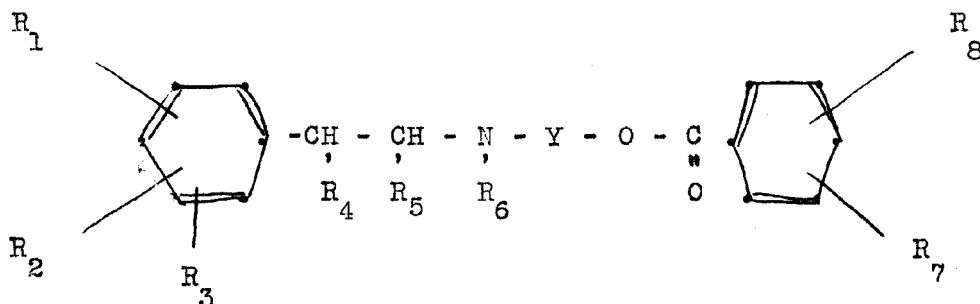


2 45470

NOTA

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

- 5 19.- Método de producir nuevas aminas secundarias o terciarias sustituidas, que contienen un grupo alcoxi-benciloxi, caracterizado por que son producidos compuestos de la fórmula:



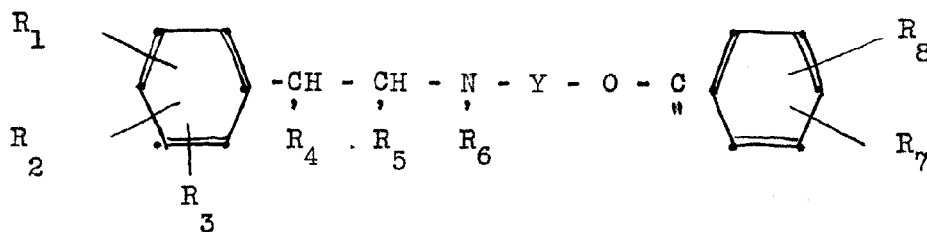
- o sales de los mismos, en que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son un átomo de hidrógeno  
un grupo hidroxilo, alcoxi, benciloxi o amino y  $\text{R}_3$  es un grupo hi-  
droxi, alcoxi, benciloxi o amino,  $\text{R}_4$  es un átomo de hidrógeno  
10 o un grupo hidroxilo,  $\text{R}_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo al-  
quilo,  $\text{R}_6$  es un grupo alquilo, aralquilo, cicloalquilo, o un gru-  
po alquil-cicloalquilo e Y es un grupo alquileno, ciclo-alquile-  
no o alquilo-ciclo-alquileno, o forma juntamente con el átomo de  
15 nitrógeno y el grupo  $\text{R}_6$  un anillo de piperidina, que puede con-  
tener sustituyentes alquílicos y  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  representan un átomo de  
hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o benciloxi, entendiéndose  
que ambos grupos  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  no son un átomo de hidrógeno simultanea-



2 45470

mente, segun metodos ya conocidos para la produccion de compuestos analógicos.

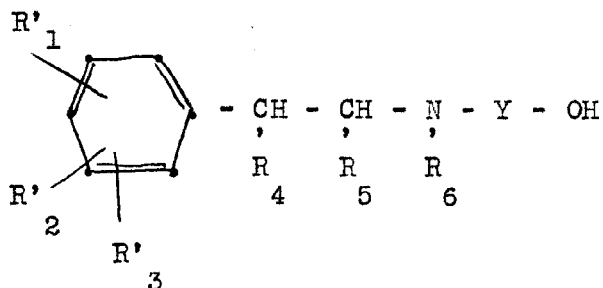
5 2º.- Metodo de producir nuevas aminas secundarias o terciarias sustituidas que contienen un grupo alcoxi-benciloxi, caracterizado por el hecho de que son producidos compuestos de la formula general:



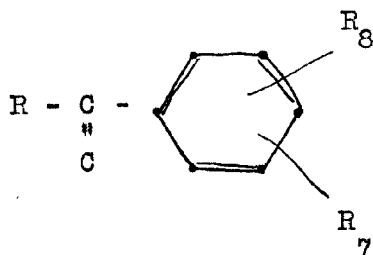
10 en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son un atomo de hidrogeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, benciloxi o amino y R<sub>3</sub> es un grupo hidroxilo, alcoxi, benciloxi o amino, R<sub>4</sub> es un atomo de hidrogeno o un grupo hidroxilo, R<sub>5</sub> es un atomo de hidrogeno o un grupo alquilo, R<sub>6</sub> es un grupo alquilo, aralquilo, cicloalquilo o alquilo-ciclo-alquilo e Y es un grupo alquilenico, cicloalquilenico y alquil-ciclo alquilenico o forman juntamente con el atomo de nitrogeno y el grupo R<sub>6</sub> un anillo de piperidina que puede contener un sustituyente alquilenico, y R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son un atomo de hidrogeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, o un grupo benciloxi, siempre que ambos grupos R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> no sean simultáneamente un atomo de hidrogeno, por esterificacion de un compuesto de la formula general



2 45470



con un compuesto de la formula general:



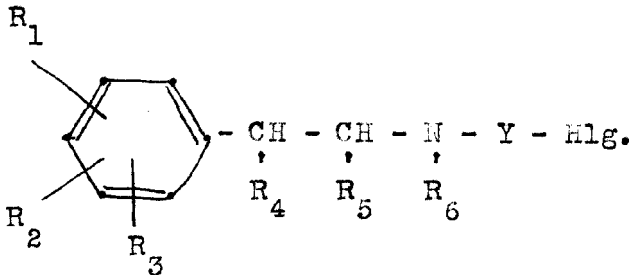
5 en las que  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$  y/o  $\text{R}'_3$  tienen el mismo significado que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , y  $\text{R}_3$  respectivamente, siempre que, si R es un atomo de halógeno y si uno o más de los grupos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  o  $\text{R}_3$  es un grupo amino, el correspondiente grupo  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$  y  $\text{R}'_3$  respectivamente, es un grupo amino bencilado o acilado o un grupo nitro y  $\text{R}_4$  a  $\text{R}_8$  y Y tienen los significados indicados precedentemente, además R es un grupo hidroxilo o alcoxi o un atomo de halógeno, por ejemplo un atomo de cloro, bromo o iodo, y después de la terminación de la reacción de ligadura cualquier grupo amino o nitro bencilado o acilado, si existiera, es convertido en el grupo amino correspondiente, por ejemplo por hidrogenación, saponificación o reducción,

10

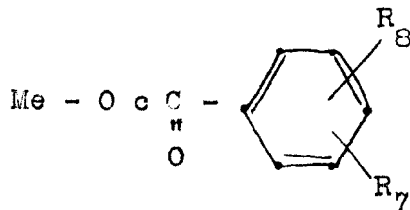
2 45470



o haciendo reaccionar un compuesto de la formula general:

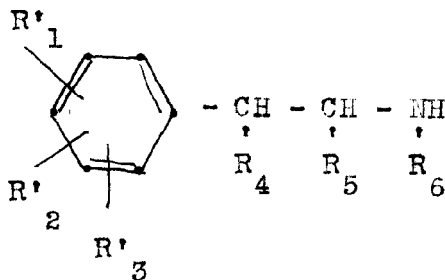


o una sal del mismo con un compuesto de la formula general:



en las que  $R_1$  e  $R_8$  tienen los significados indicados precedentemente, Hlg es un átomo de halógeno y Me es un átomo de metal, preferentemente un átomo de un alcali, o haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general;

5



con un compuesto de la formula:

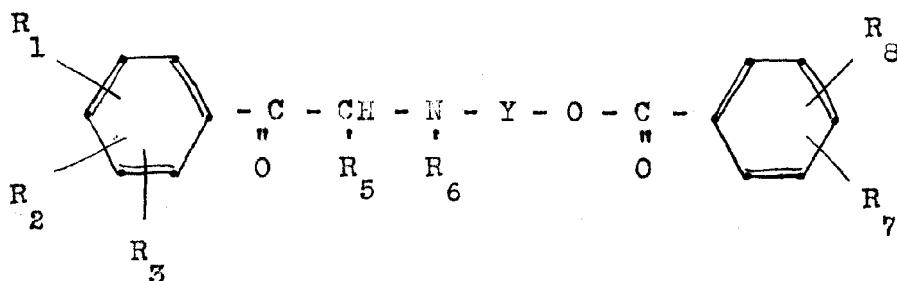


2 45470



un dialquilsulfato, en las que  $R'_1$ ,  $R'_2$  o  $R'_3$  tienen los mismos significados que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  respectivamente siempre que, si uno o más de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  es un grupo amino, el correspondiente grupo  $R'_1$ ,  $R'_2$  o  $R'_3$  es un grupo amino o grupo nitro bencilado o acilado, y  $R_4$  a  $R_8$  e Y tienen los mismos significados que los indicados precedentemente, con la excepción de aquellos en los que los grupos  $R_6$  e Y forman, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo y Hlg es un átomo de halógeno y después de la terminación de la reacción cualquier grupo amino o nitro bencilado o acilado es convertido en el correspondiente grupo amino, por ejemplo por hidrogenación, saponificación o reducción, o por

E.- hidrogenación o reducción de un compuesto de la fórmula general:



o una sal del mismo, en que  $R_1$  a  $R_8$  e Y tienen las designaciones indicadas, con el fin de obtener aquellos compuestos en los que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  a  $R_8$  e Y tienen las designaciones indicadas y  $R_4$  es un oxhidrilo.

3<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, con la particularidad de que  $R_1$  es hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  son ambos un



2 45470

grupo hidroxilo, ambos un grupo alcoxi o ambos un grupo benciloxi.

4<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, con la particularidad de que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $R_3$  es un grupo hidroxilo, alcoxi o amino.

5 5<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, con la particularidad de que  $R_5$  es un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un grupo metilo.

10 6<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, con la particularidad de que  $R_6$  es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono preferentemente 2 a 3 átomos de carbono.

7<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 con la particularidad de que Y es un grupo alquilenilo con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 3 a 7 átomos de carbono.

15 8<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, con la particularidad de que los grupos  $R_6$  e Y, juntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de piperidina, que pueden contener en la posición 3 o 4, un sustituyente alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono.

20 9<sup>a</sup>.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, con la particularidad de que  $R_7$ , es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un grupo metoxi o etoxi, y  $R_8$  es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un grupo metoxi o etoxi.

25 10<sup>a</sup>.- Un método de producir nuevas aminas secundarias o terciarias sustituidas.

2 45470

- 2 MAR



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

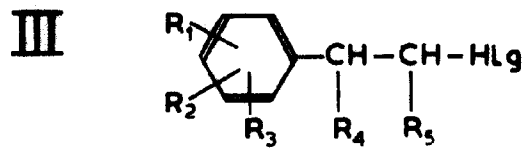
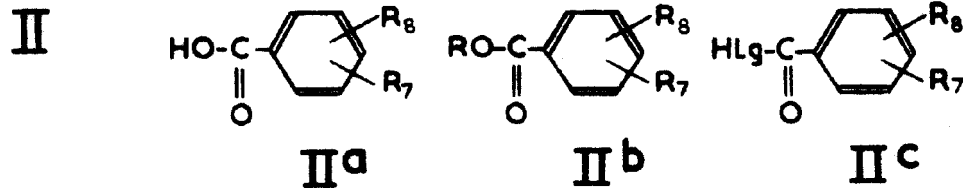
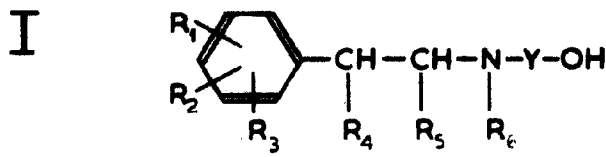
Esta Memoria consta de sesenta y dos hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

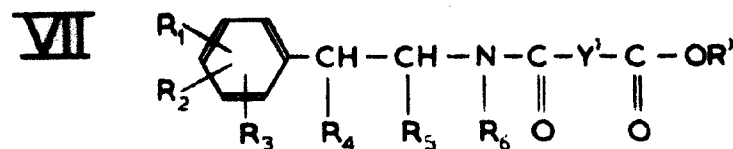
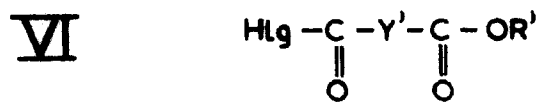
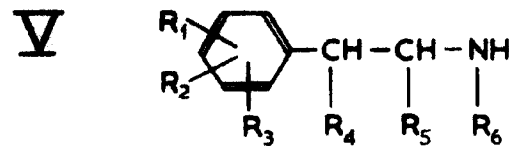
- 2 MAR 1959

P. M.

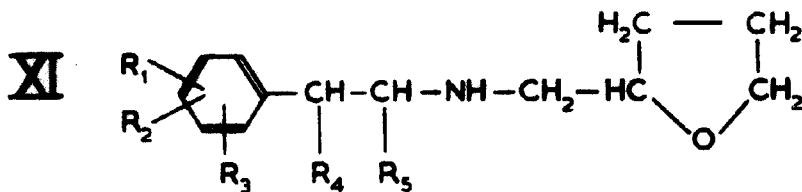
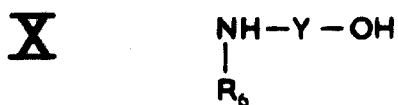
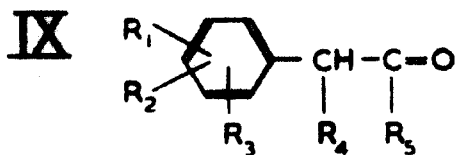
~~SECRETADO DE ECONOMIA~~  
P. M.



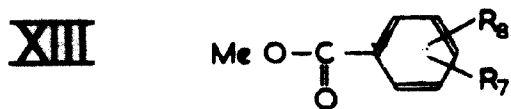
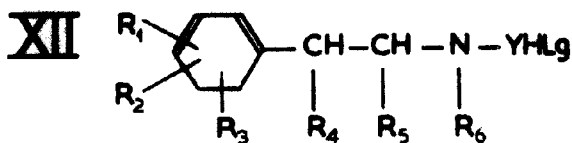
2 45470



*Handwritten signature or initials*



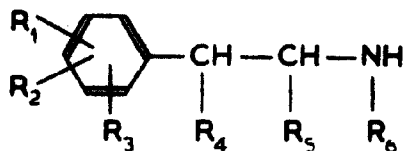
2 45470



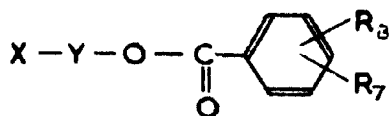
*Handwritten signature*



XV



XVI

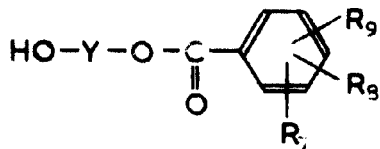


XVII

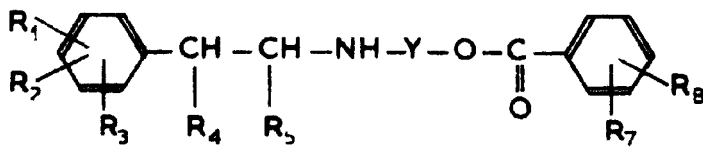


2 45470

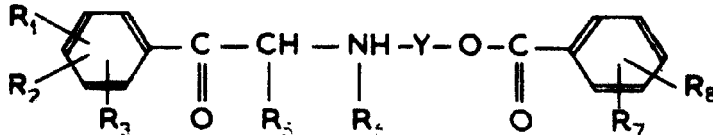
XVIII



XIX



XX



*Handwritten signature or initials.*

194



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Y	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	W.A.K.	SP. Act. Doryl	SP. Act. BaCl <sub>2</sub>
I	H	H	pOCH <sub>3</sub>	H	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH   CH <sub>3</sub>	pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	25	25	1
II	H	H	pNH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	117	5	-
III	H	H	POCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	10	125	3-5
IV	H	mOCH <sub>3</sub>	POCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	50	100	3
V	H	H	POCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	10	125	3-5
VI	H	H	POCH <sub>3</sub>	H	H	N		pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	37	10	-
VII	H	H	pNH <sub>2</sub>	H	H	N		pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	36	6	-
VIII	H	H	oNH <sub>2</sub>	H	H	N		pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	145	4	-
IX	H	H	pOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	H	pOCH <sub>3</sub>	60	40	2-3
X	H	H	pOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	H	pOCH <sub>3</sub>	60	40	2
XI	H	H	pOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	H	pOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	20	20	1
XII	H	H	pOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	H	POH	40	30	2
XIII	mOCH <sub>3</sub>	pOCH <sub>3</sub>	mOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	H	pOCH <sub>3</sub>	25	6	2
XIV	H	H	POH	H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	POC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	mOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10	3	0.5-1
XV	H	mOH	POH	H	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	H	pOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	300	5	0.1
XVI	H	H	POH	OH	CH <sub>3</sub>	N		H	pOCH <sub>3</sub>	15	3	0.1

2 45470

*[Handwritten signature]*