

25 MAY 1957
 5 CENTIMOS
 6
 ESPECIAL MONTE

267957

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO. Inc. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en 126 East Lincoln Avenue - RAHWAY (New Jersey, E.U.).

por:

"Procedimiento de obtención de compuestos antihipertensores".

-----: oOo :-----

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a compuestos para ser usados en combinaciones farmacéuticas antihipertensoras. Más concretamente, atañe a ácidos carboxílicos α -hidroxiali-

267957

25 MAR 1957



fáticos arilsustituídos capaces de inhibir activamente la descarboxilasa en los mamíferos, propiedad útil para formar agentes antihipertensores. Algunos de estos compuestos lo son ya por sí mismos.

5 Los compuestos del presente invento tienen la fórmula general indicada por Fórmula 1 en la adjunta hoja de fórmulas, donde R_1 es un radical levialquilo; R_2 se elige del grupo integrado por hidrógeno y radicales alcanoilo inferiores; R_3 se toma del grupo consistente en hidrógeno y radicales levialcanoilo; R_4 , del grupo formado por hidrógeno y radicales levialquilo; R_5 es hidrógeno o un levialquilo; n denota un número entero positivo menor de 4; X puede ser hidrógeno, un halógeno, levialquilo o trifluorometilo, en posición para respecto a la cadena lateral no siendo hidrógeno. Más concretamente también, se refiere a
10 los intermedios de la fórmula 2 de la hoja de fórmulas, donde m es un número entero inferior a n y mayor que menos 1.

20 Los nuevos compuestos de este invento dotados de la propiedad de inhibir la descarboxilasa en los mamíferos pueden representarse por la fórmula 3 de la hoja de fórmulas, y las sales alcalimetálicas y amónica respectivas, donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X$ y n se definen como queda expuesto.

25 Nuevos intermedios del presente invento son los compuestos de la fórmula 4, donde m es un número entero menor que n y mayor que menos 1, y de la fórmula 5,

Los compuestos del presente invento pueden obtenerse comenzando con una cetona de la fórmula general indicada por fórmula 6 en la hoja de fórmulas.

30 Ejemplos de materiales de partida son: 1-3,4-dime-



267957

toxifenil)-2-propanona, descrita en la bibliografía, de igual modo que la 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-butanona.

5 La preparación de estas cetonas iniciales se expone en los ejemplos. No es necesario metilar todos los hidroxilos del anillo de los materiales de partida, pero si algunos por lo menos, a fin de reducir la posibilidad de oxidación.

10 La preparación de compuestos según el presente invento puede ilustrarse por la del ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico (V) a partir de 1-3,4-dimetoxifenil)-2-propanona, de acuerdo con el esquema de obtención representado por fórmula 7.

15 Haciendo reacción 1-(3,4-dimetoxifenil)-propanona con cianuro de hidrógeno o un generador del mismo, como un cianuro de metal alcalino, y un ácido enérgico, como el sulfúrico o el clorhídrico, se forma 2-(3,4-dimetoxibencil)-lactonitrilo (II). Tal reacción se efectúa con preferencia a una temperatura aproximada de -5 a 35°C. Puede emplearse cualquier disolvente inerte de los reactivos, mejor mezclas
20 de agua con alcoholes tales como metanol, etanol, glicol, glicerina y sus análogos. Este compuesto se puede hidrolizar en un medio ácido acuoso a ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-láctico (III), que es posible recuperar de la mezcla de reacción por extracción con un disolvente orgánico no miscible con agua, como acetato de etilo.
25

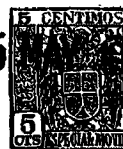
30 La hidrólisis del ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-láctico con ácido bromhídrico o clorhídrico acuoso concentrado da un producto crudo de reacción que contiene ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico. De ordinario se emplea HCl reforzado (35-50%) o HBr concentrado (35-55%). Las



temperaturas pueden oscilar de 90°C a la de reflujo, u otra más alta empleando presión.

El producto crudo de reacción se purifica más fácilmente por acilación seguida de hidrólisis. La reacción de este producto crudo con un anhídrido de un ácido carboxílico alifático inferior saturado, como el anhídrido acético, mezclas de ácido fórmico y anhídrido acético, o anhídrido propiónico, en presencia de una base como piridina, dimetilalanilina o hidróxido sódico acuoso, da por resultado la formación de ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetoxibencil)-propiónico (IV), o de ácido 2-aciloxi-2-(3,4-diaciloxibencil)-propiónico homólogo. En el procedimiento de hidrólisis preferido, se emplea ácido bromhídrico acuoso al 48%, a la temperatura de reflujo próxima a 126°C. Los aciloxicompuestos pueden emplearse como tales, pueden ser restituidos por hidrólisis a los hidroxicompuestos libres, si se quiere. La hidrólisis del ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetoxibencil)-propiónico con una solución acuosa diluida de un ácido como el clorhídrico, el sulfúrico o sus análogos, conduce a la formación del ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico (V). También se puede hidrolizar ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetoxibencil)-propiónico con una solución acuosa diluida de un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido sódico, en atmósfera inerte, para obtener una sal alcalimetalica del ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico.

Los homólogos superiores de estos ácidos 2-(hidroxibencil)-lácticos, tales como el ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxibencil)-butírico y 2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxibencil)-valerianico, o sus análogos, pueden prepararse a partir de las cetonas adecuadas, o sea 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-buta-



267957

nona y 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-pentanona y sus similares, según el procedimiento anterior.

Es posible preparar ésteres levialquílicos, como los ésteres metílico, etílico e isopropílico del ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico y ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxibencil)-butírico, mediante reacción de los ácidos libres con los alcoholes anhidros apropiados, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, en condiciones corrientes de esterificación.

Los compuestos del presente invento son eficaces como inhibidores de la descarboxilasa de los mamíferos, administrados por vía bucal a la dosis diaria aproximada de 0,25 a 10 g., con preferencia fraccionada a lo largo del día. Las dosis preferidas oscilan entre 0,5 y unos 5 g. diarios. Estos compuestos se pueden administrar en cápsulas de gelatina que contengan alrededor de 0,1 a 0,5 g. de ingrediente activo, o en tabletas con 0,1 a 0,5 g. de tal ingrediente, más los excipientes usuales, como almidón de maíz, lactosa, estearato magnésico a título de lubricante, correctivos del sabor y sus similares. Estos compuestos pueden administrarse asimismo por vía bucal, en forma de suspensión acuosa. Alternativamente, pueden administrarse por vía parentérica, a modo de sal alcalimétrica, en soluciones estériles en disolventes adecuados, como agua, a dosis diarias aproximadas de 0,1 a 0,2 g., divididas con preferencia a lo largo de la jornada. Cuando se emplean unidos o agregados a substancias que reduzcan mucho las catecolaminas de los tejidos cardíaco y cerebral, desarrollan efectos antihipertensores. Algunos de estos compuestos combaten por sí mismos la hipertensión, tal vez por poseer las



25
267957

dos propiedades indicadas.

El invento se ilustra a continuación con detalle, referido a diversos ejemplos específicos de realización.

EJEMPLO 1º

(FORMULA 8)

5 A una solución de 74,3 g. de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído en 121 ml. de tolueno se añaden 50,1 g. de nitroetano, 3,03 ml. de n-butilamina y 3,69 ml. de ácido acético glacial. Se somete la mezcla a reflujo, y el agua de reacción se retira azeotrópicamente de continuo por destilación. Después de destilada la cantidad teórica de agua, se sigue destilando para eliminar los reactivos sobrantes. Luego se retira el último indicio de éstos a temperatura ambiente en vacío. El producto se tritura seguidamente con un disolvente de hidrocarburos, como Skellysolve B, y se obtiene así en estado cristalino. Sin embargo, en general se prefiere el residuo directamente en tolueno, para ser usado en la siguiente fase (véase el ejemplo 2º), sin aislar el 1-(2-nitropropen-1-il)-3,4,5-trimetoxibenceno.

10
15
20
25
30 Siguiendo la técnica anterior, y empleando un equivalente del nitropropano, nitrobutano o nitropentano, se obtiene el nitroalquenil-trimetoxibenceno substituído en el lugar correspondiente, es decir, 1-(2-nitrobuten-1-il)-, 1-(2-nitropenten-1-il)- y 1-(2-nitrohexen-1-il)-3,4,5-trimetoxibenceno. Análogamente, substituyendo el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído por 2,3,4-trimetoxibenzaldehído y 2,4,5-trimetoxibenzaldehído en el procedimiento anterior, se obtienen los trimetoxiisómeros correspondientes. Tal substitución puede hacerse si el otro reactivo es nitroetano, nitropropano, nitrobutano o sus análogos.



25

287957

EJEMPLO 2º

(FORMULA 9)

5 A una mezcla de 137,4 g. de hierro de malla 40, 2,75 g. de cloruro férrico hidratado y 172 ml. de agua, se añaden 96.0 g. de 1-(2-nitropropen-1-il)-3,4,5-trimetoxibenceno (producto del ejemplo 1º) disueltos en 50 ml. de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo, y se añaden a gotas 248 ml. de ácido clorhídrico concentrado, a un ritmo calculado para mantener la mezcla en vigoroso reflujo. Después de añadir todo el ácido clorhídrico, se continúa el reflujo aplicando calor durante varias horas. Luego se añade a la mezcla de reacción enfriada un cofiltrante síliceo, y se retira el material por filtración. Se lava la torta filtrante cuatro veces con porciones de 90 ml. de benceno. Luego se separa del filtrado la capa orgánica. Se acidifica la capa acuosa a un pH de 2, y se extrae tres veces con porciones de 90 ml. de benceno. Estos extractos se reúnen después con la capa de disolvente orgánico, y la fase orgánica reunida se extrae cuatro veces con porciones de 100 ml. de agua. Luego se agita durante una hora con 230 ml. de solución de bisulfito sódico al 10%. A continuación se separa la fase de disolvente orgánico, se lava siete veces con porciones de 100 ml. de agua, y se desecan sobre sulfato magnésico. Evaporando el disolvente, se obtiene 1-(3,4,5-trimetoximetil)-2-propanona en forma de un aceite.

15 De manera análoga, empleando el correspondiente 1-(2-nitrobuten-1-il)-, 1-(2-nitropenten-1-il)- o 1-(2-nitrohexen-1-il)-3,4,5-trimetoxibenceno, preparado en el ejemplo 1º a partir de nitropropano, nitrobutano o nitropentano, en vez del 1-(2-nitropropen-1-il)-3,4,5-trimeto-

30

267357 25 MAR 5 1957



xibenceno, en cantidades equivalentes, se obtienen 1-(3, 4,5-trimetoxifenil)-2-butanona, -2-pentanona y -2-hexanona, respectivamente.

EJEMPLO 3º

(FORMULA 10)

5

Una solución de 88,5 g. de 3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo en 198 ml. de propionato de etilo se añade a una solución recién preparada de atóxido sódico en etanol, preparada disolviendo 34,5 g. de sodio metálico en 400 ml. de etanol absoluto que contenga 2% de benceno. Esta solución se mantiene en reflujo cuatro horas. La mezcla se agita mientras se enfría en un baño de hielo, durante dos horas, se filtra, y el precipitado se lava con 200 ml. de acetato de etilo y 200 ml. de éter. La sal sódica resultante de propionil-(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo se disuelve en 1200 ml. de agua, y se enfría en un baño de hielo a 10°C. a esta solución se añaden 115 ml. de ácido acético glacial en un lapso de treinta minutos. La mezcla se extracta con agua, y la capa etérea se lava hasta neutralizarla; luego se deseca y se concentra en vacío, para formar 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-butanona, en forma de aceite viscoso de color anaranjado.

10

15

20

Cuando en el procedimiento anterior se emplea butirato de etilo o valerianato de etilo en vez de propionato de etilo, se obtiene la correspondiente 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-pentanona o 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hexanona.

25

EJEMPLO 4º

(FORMULA 11)

30

Se añaden unos 99 g. (0,425 mol) de 1-ciano-1-(3,

25 MAY



207357

5 4-dimetoxifenil)-2-butanona (producto del ejemplo 3^a), agitando durante una hora, a una solución de 250 ml. de ácido sulfúrico concentrado (98%) y 60 ml. de agua, a temperatura de 0^o a 5^oC. La mezcla se calienta a 80^oC durante diez minutos.

Luego se calienta la mezcla en un baño de vapor a 90^oC durante tres horas. Al enfriar se separa un aceite.

10 Se extrae la mezcla con cuatro porciones de 200 ml. de éter y luego con dos porciones de 100 ml. de éter. Se reúnen las capas etéreas, y se lavan con 100 ml. de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y 100 ml. de agua. La capa etérea se deseca y se concentra, hasta obtener 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-butanona.

15 Empleando en este procedimiento los otros productos del ejemplo 3^a, se obtienen las correspondientes 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-pentanona y -2-hexanona.

EJEMPLO 5^a

(FORMULA 12)

20 Se siguen los procedimientos de los ejemplos 1^a y 2^a, empleando una cantidad equivalente de 3,4-dimetoxibenzaldehído en vez de trimetoxibenzaldehído, para obtener 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona, que puede separarse también por la técnica de los ejemplos 17, 18 y 19 de la patente de EUA, número 2.868.818, donde se denomina metil-

25 (3,4-dimetoxibencil)-cetona. Substituyendo el 3,4-isómero por 2,3-dimetoxibenzaldehído, 2,4-dimetoxibenzaldehído, 3,5-dimetoxibenzaldehído, 3-metoxi-4-metilbenzaldehído, 3-metoxi-4-clorobenzaldehído, 3-metoxi-4-bromobenzaldehído, 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído, 3-metoxi-4-yodo-benzaldehído,

30 3-metoxi-4-trifluorometilbenzaldehído o 3-metoxi-4-etilbenzal

25 MAY



267957

dehido, se obtiene la correspondiente 1-(2,3-, 2,4- o 3,5-
-dimetoxi- o 3-hidroxil-4-metil-, etil-, cloro-, bromo-,
fluoro-, yodo- o trifluorometilfenil)-2-propanona. De modo
análogo, substituyendo por nitropropano, nitrobutano y ni-
tropentano el nitroetano del procedimiento descrito en el
ejemplo 1º, se obtienen las respectivas 1-(3,4-dimetoxifenil)-
-2-butanona, -2-pentanona y -2-hexanona, después de sometido
el producto al procedimiento del ejemplo 2º.

EJEMPLO 6º

FORMULA 13)

A 58,3 g. de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona (pro-
ducto del ejemplo 5º) se añaden, agitando vigorosamente en
una atmósfera de nitrógeno, 32,5 g. de metilato sódico. A
esta mezcla se agregan, con condensadores de refrigeración
y reflujo activo, 127,8 g. de yoduro de metilo. Se calien-
ta la mezcla de reacción en un baño de vapor durante una
hora, y se agita luego a temperatura ambiente hasta la ma-
ñana. Se elimina el yoduro de metilo por destilación, y se
añaden 100 ml. de agua. El producto se extracta con éter,
se lava la solución etérea con tiosulfato sódico acuoso,
agua y solución saturada de cloruro sódico, y se deseca
después sobre sulfato magnésico. Se retira el éter por eva-
poración, y se destila el producto para obtener la 3-(3,4-
-dimetoxifenil)-2-butanona.

Empleando yoduro de etilo, yoduro de propilo o yo-
dure de butilo en lugar de yoduro de metilo, se obtienen
las respectivas 3-(3,4-dimetoxifenil)-2-pentanona, -2-hexa-
noma o 2-heptanona.

De manera análoga, substituyendo por 1-(2,3,4-trime-
toxifenil)-2-propanona o su isómero 3,4,5- o 2,4,5-trimeto-



267957

xilo el precitado compuesto 3,4-dimetoxifenilo, se obtiene la correspondiente 1-(2,3,4-trimetoxifenil)-2-propanona, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propanona o 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-2-propanona.

5 EJEMPLO 7º

(FORMULA 14)

Se emplea el producto del ejemplo 4º en el procedimiento del ejemplo 6º, en vez del producto del ejemplo 5º. El producto resultante es 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-pentanona, que tiene fórmula de constitución indicada. Substituyendo en este procedimiento el producto del ejemplo 2º por las otras cianocetonas descritas en el ejemplo 4º, se obtienen las correspondientes 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexanona y 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-heptanona.

15 EJEMPLO 8º

(FORMULA 15)

Se siguen los procedimientos de los ejemplos 1º y 2º, empleando en vez del trimetoxibenzaldehido una cantidad equivalente de m-metoxibenzaldehido. El producto, 1-(3-metoxifenil)-2-propanona, es el mismo que resulta en los ejemplos 1º, 2º y 3º de la patente de EUA, Nº 2.868.818. Empleando parametoxibenzaldehido en vez de metametoxibenzaldehido, se obtiene la correspondiente parametoxifenilacetona. La substitución del nitroetano en el procedimiento del ejemplo 1º por una cantidad equivalente del nitropropano, nitrobutano o nitropentano, da las correspondientes 1-(metoxifenil)-2-butanona, -2-pentanona y -2-hexanona.

25 EJEMPLO 9º

(FORMULA 16)

30 Se siguen los procedimientos de los ejemplos 1º y 2º

267957



empleando una cantidad equivalente de vainillina en lugar del trimetoxivenzaldehido del ejemplo 1^o, para obtener 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona. La substitución del nitroetano en el procedimiento del ejemplo 1^o por una cantidad equivalente de nitropropano, nitrobutano o nitropentano, da las correspondientes 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-butanona, -2-pentanona y -2-hexanona.

EJEMPLO 10

(FORMULA 17)

Se siguen los procedimientos de los ejemplos 3^o, 4^o y 7^o, substituyendo el dimetoxifenilacetonitrilo empleado en el ejemplo 3^o por una cantidad equivalente de 3,4,5-trimetoxifenilacetonitrilo, para obtener 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-pentanona. De igual modo, con 2.4.5-trimetoxifenilacetonitrilo o su isómero 2,3,4- en lugar del isómero 3,4,5-, se obtiene la correspondiente 1-(2,4,5- o 2,3,4-trimetoxifenil)-2-butanona procediendo como en el ejemplo 4^o, y la correspondiente 2-(2,4,5- o 2,3,4-trimetoxifenil)-3-pentanona si se procede como en el ejemplo 6^o.

EJEMPLO 11

2-(3,4-Dimetoxibencil)-lactonitrilo.

A una solución que contiene 63 g. (0,967 mol) de cianuro potásico y 126 g. (0,649 mol) de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona disueltos en 145 ml. de agua y 363 ml. de metanol, se añadieron a gotas en seis horas 157,5 ml. de ácido sulfúrico al 40%. La mezcla se agitó y se mantuvo a unos 5^oC mientras se añadía ácido sulfúrico. Terminada la adición de ácido, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente, y se mantuvo en reposo unas 16 horas. Así precipitó el producto, 2-(3,4-dimetoxibencil)-lactonitrilo. A



267957

la suspensión del producto se añadieron 485 ml. de agua; se filtró la lechada, y el precipitado se lavó y se secó. Rendimiento, 80,9 g. (57%); p.fus., 123-126°C. $\Delta \begin{matrix} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{máx} \end{matrix}$ 230 mμ (E% 346), 279 mμ (E% 126). 283 mμ (resalto) (E% 113).

5 Puede emplearse el procedimiento del ejemplo 1º para preparar 2-hidroxi-2-(3,4-dimetoxibencil)-butironitrilo, substituyendo por 135 g. (0,649 mol) de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-butanona la 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona. Empleando de manera análoga cualquiera de las cetonas de los
10 ejemplos 2º, 4º, 5º 6º, 7º, 8º, 9º y 10 en cantidades equivalentes, se obtiene el respectivo nitrilo.

EJEMPLO 12

Acido 2-(3,4-Dimetoxibencil)-láctico

15 A 47,7 g. (0,215 mol) de 2-(3,4-dimetoxibencil)-lactonitrilo (II) obtenido en el ejemplo 11 se añadieron 108 ml. de ácido clorhídrico concentrado (36%). La mezcla se mantuvo a reflujo cinco horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extractó con acetato de etilo. El extracto etilacético se lavó con agua, se rebajó con 1 g. de carbón
20 vegetal descolorante ("Nuohar C"), se filtró, y se concentró en vacío hasta un reducido volumen de líquido que contenía cristales. El producto cristalizó por completo al agregar 100 ml. de éter. La mezcla se dejó reposar 16 horas y se filtró, y el producto crudo, ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)
25 láctico, se lavó y se desecó. Rendimiento, 24,84 g.; p.fus., 118-121°C; $\Delta \begin{matrix} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{máx} \end{matrix}$ 230 mμ (E% 399), 278 mμ (E% 112), 283 mμ (resalto) (E% 102).

30 La reacción de 2-hidroxi-2-(3,4-dimetoxibencil)-butironitrilo con ácido clorhídrico, según el procedimiento del ejemplo 12, da ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dimetoxibencil)-buti-

267957



rico. Empleando de manera análoga cualquiera de los otros nitrilos producidos en el ejemplo 11 conforme se expone en el ejemplo 12, se obtienen los correspondientes hidroxiaácidos de metoxibencilo.

5 EJEMPLO 13

Acido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetobencil)-propiónico.

10 A 13,85 g. (0,0627 mol) de ácido 2-(3,4-dimetoxi bencil)-láctico (III) obtenido en el ejemplo 12 se añadi ron 78,5 ml. de ácido bromhídrico al 48%. La mezcla se pur gó con nitrógeno, se mantuvo a reflujo dos horas, y se con centró en vacío. El residuo se disolvió en butanol terciario, y se concentró hasta sequedad en vacío. Esta tecnica se repitió. el residuo final de ácido 2-(3,4-dihidroxiben cil)-láctico crudo se disolvió en 65 ml. de piridina, y se

15 agregaron 65 ml. de anhídrido acético, mientras se refri geraba por fuera el matraz de reacción para mantener una temperatura del orden de 10 a 20°C. Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente unas 16 horas, y se concentró en vacío hasta consistencia gomosa. Esta

20 goma se disolvió en acetato de etilo, se extractó sucesi vamente con ácido clorhídrico diluido normal, agua y solu ción salina saturada, se desecó sobre sulfato magnésico anhidro, se concentró en vacío y se cristalizó en una so lución de benceno y hexano a partes iguales, para obtener

25 ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetoxibencil)-propiónico (V). Rendimiento, 18,28 g. (86%); p.fus; 120-123°C; $\lambda_{\text{max.}}^{\text{OH, OH}}$ 264 μ (E% 17.9), 270 μ (resalto) (E% 15.9);

La recrystalización múltiple en benceno dió un pro ducto analíticamente cristalino; p.fus. 124-126°C $\lambda_{\text{max.}}^{\text{OH, OH}}$ 264 μ (E% 15,9), 269 μ (E% 14,7); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{Nujol}}$ 3,1 μ a 4,5 μ (banda

30



26757

anoha), 5,7 μ a 5,75 μ 5,85 μ , 6,25 μ y 6,61 μ .

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{18}O_8$: C, 56,80%, H, 5,36%; hallado: C, 56,72%, H, 5,66%.

5 La reacción del ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico crudo con anhídrido propiónico da ácido 2-propioniloxi-2-(3,4-dipropioniloxibencil)-propiónico.

10 La hidrólisis de una cantidad equivalente de ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dimetoxibencil)-butírico con ácido bromhídrico al 48% da ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxibencil)-butírico crudo, que por acilación con anhídrido acético o anhídrido propiónico, conforme al ejemplo 13, da ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetoxibencil)-butírico o ácido 2-propioniloxi-2-(3,4-dipropioniloxibencil)-butírico, respectivamente. De manera análoga, empleando en los procedimientos anteriores cualquiera de los otros productos del ejemplo 15 12, se obtienen los productos correspondientes.

EJEMPLO 14

Acido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico.

20 Una mezcla de 7,31 g. (0,0216 mol) de ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetoxibencil)-propiónico procedente del ejemplo 13, 86,3 ml. de ácido clorhídrico 2,5N y 30 ml. de agua, se purgó con nitrógeno y se mantuvo a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío, se extractó con éter, y el extracto estereo se lavó con agua y se concentró hasta consistencia de aceite 25 hidróscopico. El producto, ácido 2-(3,4-dihidroxibencil) láctico, se obtuvo en forma de sólido amorfo desecando el aceite en vacío a 100°C durante una hora; $\lambda_{max}^{OH} 282 \mu$ ($E_{1\%}^{1cm}$ 126)

30 Análisis: Calculado para $C_{10}H_{12}O_5$: C, 56,60%; H, 5,7%; hallado: C, 56,64% H, 5,97%.



Este producto se purificó disolviendo en éter y evaporando despacio el disolvente, para obtener agujas transparentes largas; p.fus. 95-101°C, con descomposición.

La hidrólisis del ácido 2-propioniloxi-2-(3,4-dipropioniloxibencil)-propiónico da ácido 2-(3,4-dihidroxibencil)-láctico. La del ácido 2-acetoxi-2-(3,4-diacetobencil)-butírico o del ácido 2-propioniloxi-2-(3,4-dipropioniloxibencil)-butírico da ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxibencil)-butírico. Análogamente, los otros productos del ejemplo 13, hidrolizados por el procedimiento del ejemplo 14, dan los correspondientes hidroxiláctidos de hidroxibencilo.

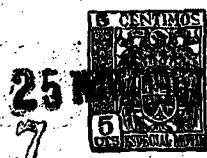
EJEMPLO 15

2-(3,4-dihidrobencil)-lactato de metilo.

Una mezcla de 25 g. de ácido 2-(3,4-dihidrobencil)-láctico y 250 ml. de metanol se satura con cloruro de hidrógeno seco a unos 10 a 20°C. Luego se calienta la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante tres horas, y se mantiene a temperatura ambiente por espacio de unas 18 horas. La solución se concentra después a presión reducida, para eliminar el exceso de metanol y de cloruro de hidrógeno, y el residuo se recristaliza en metanol, para obtener 2-(3,4-dihidroxibencil)-lactato de metilo substancialmente puro.

Empleando etanol en lugar de metanol, y cinco horas de reflujo en vez de tres, se obtiene 2-(3,4-dihidroxibencil)-lactato de etilo. Con propanol y un lapso más largo de reflujo, se produce el correspondiente éster propílico.

El ácido 2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxibencil)-butírico se esterifica con metanol o etanol según el procedimiento del ejemplo 15, para obtener los ésteres metílico o etílico, respectivamente. De manera análoga, la anterior técnica sir-



267957

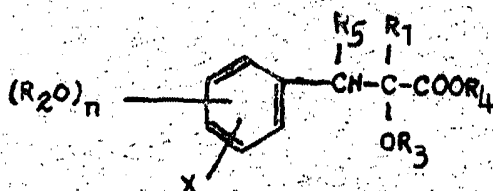
ve para preparar los ésteres levialquílicos de los otros productos del ejemplo 14, empleando cantidades equivalentes.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

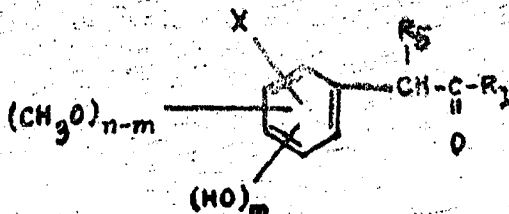
5

1.- Procedimiento de obtención de compuestos antihipertensores de la fórmula



donde R₁ es un alquilo ligero (levialquilo); R₂ y R₃ se escogen entre el grupo formado por hidrógeno y levialcanilos; R₄ y R₅ se toman del grupo consistente en hidrógeno y levialquilos, y n es un entero positivo menor de 4; y X se elige entre el grupo integrado por hidrógeno, halógenos, levialquiles y trifluorometilo, en posición para respecto a la cadena lateral no siendo hidrógeno. el cual comprende la reacción con HCN de una cetona de la fórmula

10



15

donde m es un entero menor que n y mayor que-1; la hidrólisis del nitrilo así formado con una solución diluída de un ácido inorgánico; la hidrólisis del ácido α-hidroxicarboxílico resultante calentando a más de 90°C con un ácido hidró

25 MAY

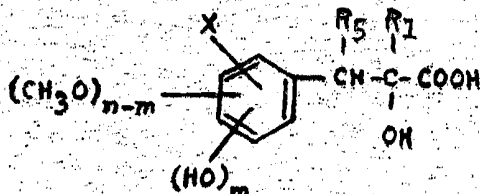


267.57

halogénico a concentración mayor de 35%, con el halógeno de este ácido de un peso atómico comprendido entre 34 y 81; y, si se quiere, la acilación de los hidroxilos libres tratándolos con un anhídrido levialcanoico en presencia de una base libre.

5

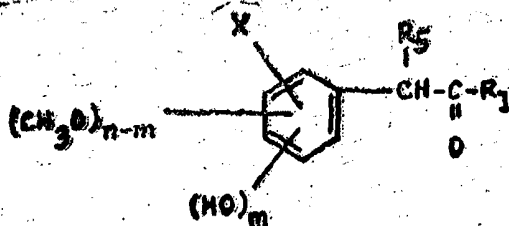
2.- Procedimiento de obtención de compuestos anti-hipertensores, según la reivindicación anterior, de la fórmula



donde R₁ es un levialquilo; R₅ se escoge entre el grupo integrado por hidrógeno y levialquilos; n es un entero positivo menor de 4, y m un entero menor que n mayor que -1. y X se elige del grupo consistente en hidrógeno, halógenos, levialquilos y trifluorometilo, en posición para respecto a la cadena lateral no siendo hidrógeno; el cual comprende la reacción de una cetona de la fórmula

10

15



con HCN, y la hidrólisis del nitrilo resultante con un ácido inorganico diluido.

3.- Procedimiento de obtención de compuestos anti-hipertensores.

Esta memoria consta de dieciocho páginas escritas por una sola cara.

20

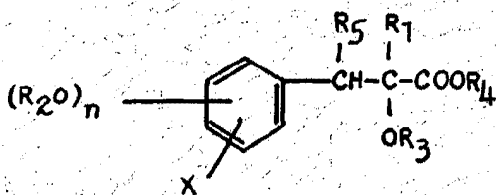
Barcelona, 25 MAY. 1961

[Handwritten signature]

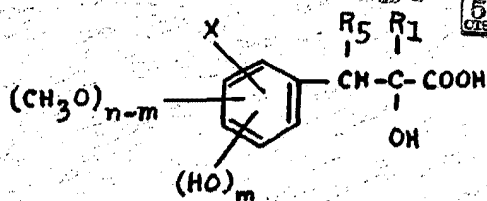
7964



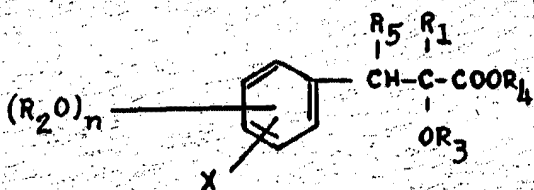
FORMULA 1



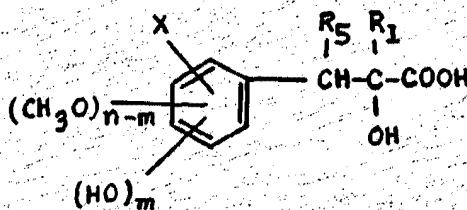
FORMULA 2



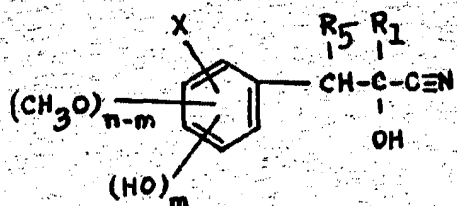
FORMULA 3



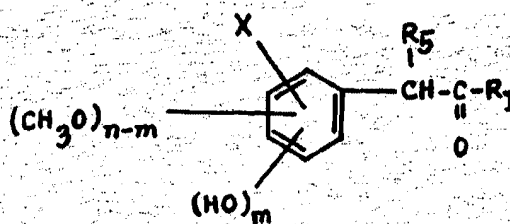
FORMULA 4 267957



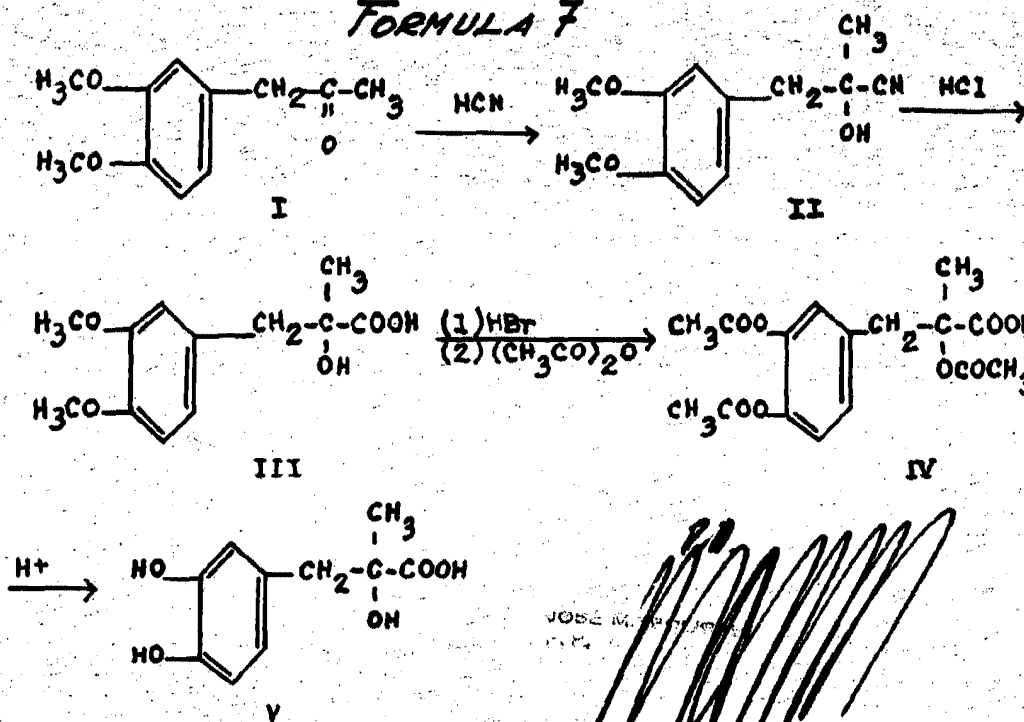
FORMULA 5



FORMULA 6

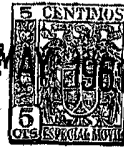


FORMULA 7

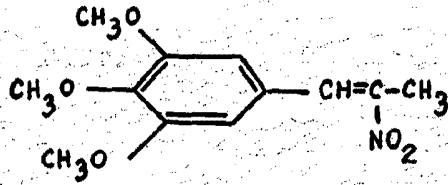


[Handwritten scribbles and illegible text]

796A

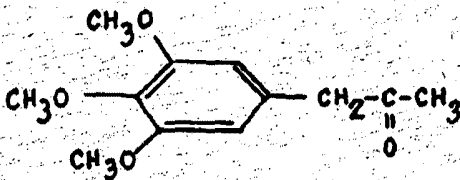


FORMULA 8

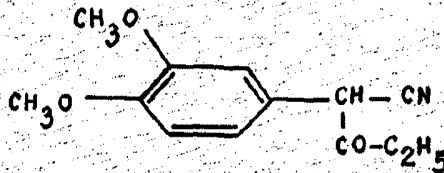


267957

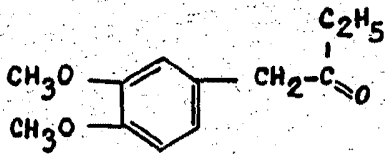
FORMULA 9



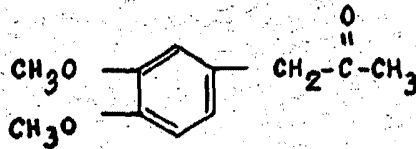
FORMULA 10



FORMULA 11



FORMULA 12



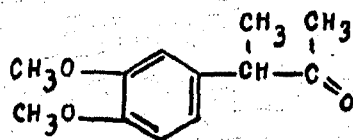
[Handwritten scribbles]

7964



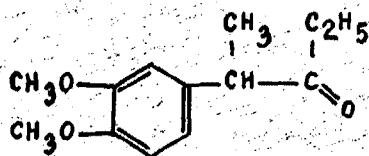
1961

FORMULA 13

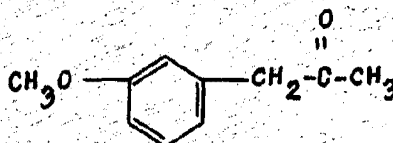


267957

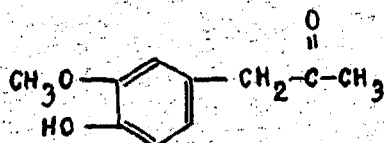
FORMULA 14



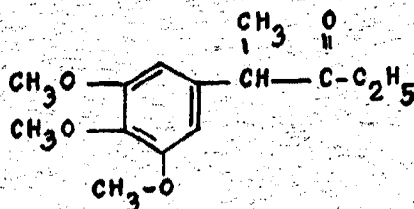
FORMULA 15



FORMULA 16



FORMULA 17



RR
[Handwritten scribbles]