



RAN 4019/30

284 448

284448

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ETANOLAMINAS
SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

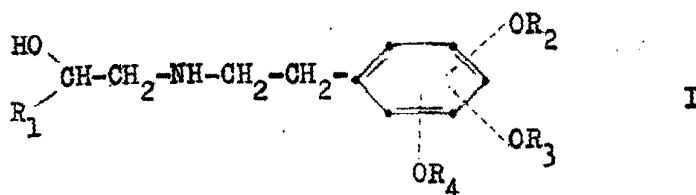
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas etanolaminas
substituidas y a un procedimiento para su fabricación.
Más particularmente, atañe a nuevos 3-aza-pentanoles-(1)
1,5-disubstituidos y a sus sales, así como al procedimiento
5. para su fabricación.

Los nuevos derivados que proporciona este invento
son compuestos de la fórmula general



284448



5.

donde R_1 es un radical ciclohexilo o ciclohexan-(3)-ilo, que puede contener un grupo metilo en la posición 3 o 4 o grupos metilo en las posiciones 3 y 4, y R_2 , R_3 y R_4 son cada uno átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo y pueden diferir entre sí, al paso que las líneas de trazos significan que los grupos unidos a ellas son optativos.

10.

15. y sales de adición de ácido de dichos compuestos.

Según el procedimiento establecido por este invento, las nuevas substancias antes mencionadas se fabrican, o bien reduciendo una cetona de la fórmula

20.



25.

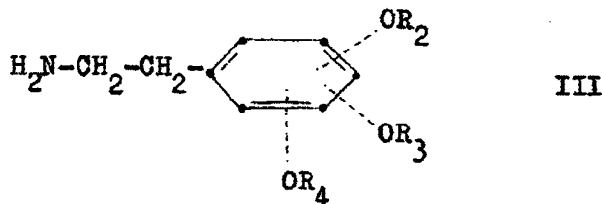
Donde R_1 tiene el significado expuesto antes y X es un átomo de cloro o de bromo,



284448

deshidrohalogenando el producto de la reducción y condensando el compuesto 1-epoxietilo resultante con una amina de la fórmula

5.



10.

donde R_2 , R_3 , R_4 y las líneas de trazos tienen el significado que se ha expuesto antes,

15.

o bien condensando dicha cetona con la mencionada amina y reduciendo catalíticamente el producto de condensación obtenido y, cuando sea preciso, convirtiendo el producto de cualquiera de ambos métodos en una sal.

20.

La ciclohexenil-cetona requerida como material de partida puede prepararse por una condensación de DIELS-ALDER empleando el butadieno-(1,3) insustituído, o apropiadamente 2-(y/o 3)-sustituído, con 1,4-di(cloro o bromo)-butanona-(2).

25.

La ciclohexil-cetona requerida como material de partida puede prepararse tratando un haluro de ácido hexahidro-benzóico, o un derivado suyo 3- y/o 4-metil-sustituído, con diazo-metano y tratando la diazometil-cetona resultante con cloruro o bromuro de hidrógeno.

23



- 4 -

284448

- La reducción de la cetona que sirve de material de partida puede efectuarse empleando hidruro bórico de potasio en etanol (de conveniencia en presencia de solución saturada de bicarbonato sódico, a 0°-5°C) o bien
5. isopropóxido de aluminio en isopropanol. Por motivos de economía, se prefiere el último reactivo. Las halohidrinás resultantes son compuestos nuevos.

- La deshidrohalogenación puede efectuarse tratando el producto de la reducción con una solución alcohólica diluida de hidróxido de metal alcalino, a temperaturas bajas. Por ejemplo, se trata una solución del producto de la reducción con una solución metanólica diluida de hidróxido potásico, a temperatura inferior a 0°C. Los productos de la deshidrogenación, salvo el 1-epoxietil-
10. -ciclohexeno-(3) y el 1-epoxietil-ciclohexano, son compuestos nuevos.

- La condensación del compuesto 1-epoxietilo con la amina se efectúa convenientemente en presencia de un agente condensador, a unos 20°C. El hidróxido sódico, el acetato sódico y el carbonato sódico se han revelado aptos
20. como agentes de esta índole. Es aconsejable emplear el hidróxido sódico a unos 20°C. Puede ser oportuno efectuar la condensación en una atmósfera de nitrógeno. Esta condensación puede efectuarse también calentando el compuesto
25. epoxietilo con la amina a temperaturas elevadas.



1963

- 5 -

284448

La condensación de la cetona que sirve de material de partida con la amina que sirve de material de partida puede efectuarse mezclando ambas entre sí a temperatura baja (por ejemplo, -20°C). Se prefiere emplear dos proporciones molares de la amina en la condensación y actuar en presencia de un disolvente.

5.

La reducción catalítica del producto de condensación resultante se efectúa convenientemente empleando níquel Raney a unos 20°C y con presión atmosférica.

10.

Si se desea, los compuestos de ciclohexenilo y sus sales pueden reducirse catalíticamente a los correspondientes compuestos de ciclohexilo y sus sales. El carbón paladiado es un catalizador útil para este fin.

15.

Según un procedimiento modificado que establece el invento, los nuevos (hidroxi-fenil)-aza-pentanoles-(1) de este invento pueden fabricarse empleando como material de partida una amina en la que el grupo o los grupos hidroxilo del núcleo fenílico están protegidos por bencilación y el grupo o los grupos bencílicos se han eliminado ulteriormente por hidrogenación catalítica.

20.

Los nuevos compuestos antes mencionados pueden convertirse en sales por tratamiento con los ácidos inorgánicos corrientes, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico, y con los ácidos orgánicos corrientes, como el ácido tartárico, el ácido cítrico y análogos.

25.



284448

- Los compuestos de este invento son útiles como agentes hipotensores y pueden emplearse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos o sus sales en mezcla con un vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para componer las preparaciones pueden utilizarse substancias que no reaccionen con los compuestos, tales como el agua, la gelatina, la lactosa, los almidones, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialquilenglicoles, la jalca de petróleo o cualquier otro excipiente conocido que se use para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener substancias auxiliares, tales como agentes preservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras substancias de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos que siguen, que incluyen la preparación del material de partida, ilustran el procedimiento de este invento.

25.



284448

EJEMPLO 1.

1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3)

- En un matraz de fondo redondo, de 10 litros de capacidad y provisto de agitador, embudo para la adición de sólidos y termómetro, se introducen 5 litros de etanol, 3 litros de solución saturada de bicarbonato sódico y 746,72 g de 1-cloroacetil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3). Se agita enérgicamente la mezcla y se la enfria hasta 5°C en un baño de hielo. Luego se añaden en porciones, en el curso de 3 horas, 118,69 g (2,2 moles) de hidruro bórico de potasio. Al principio la temperatura se eleva, después de cada adición, hasta unos 10°C. Se agita la mezcla durante 2 horas más a 5°C y se la guarda a esta temperatura durante 16 horas. Se filtra la mezcla, se lava el sólido por dos veces con etanol y se elimina el alcohol en baño de maria bajo presión reducida. Se añaden al residuo 2 litros de agua y se extrae el producto por tres veces con 650 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan por dos veces con 200 cc de agua cada vez y luego se separa el éter, se le aparta del filtrado bajo presión reducida. El residuo se destila empleando una bomba de alto vacío. Se recoge el producto en fracciones captando las que destilan a temperatura de baño entre 140° y 160°C (temperatura interna, 103-118°C)/C,7 - 1,0 mm. Rendimiento = 612 g (81,1%) de punto de ebullición 92° a 94°C/0,075 mm; $n_D^{20} = 1,5037$.

23 ENE



- 8 -

284448

El mismo compuesto puede prepararse de la manera siguiente:

- A un matraz de 4 cuellos y 2 litros de capacidad, que contenga 107,25 g (0,525 moles) de isopropóxido de aluminio en 1 litro de isopropanol seco, a unos 110°C, se añaden, agitando y en el curso de 5 minutos, 93,37 g (0,5 moles) de 1-cloroacetil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3). Se lava cualquier cetona residual con 200 cc de isopropanol. Luego se lleva la mezcla al punto de ebullición (temperatura del baño de aceite = 120°C) y se la calienta en reflujo durante 20 minutos. A continuación se la enfría rápidamente con agua helada hasta unos 25°C. Se eliminan bajo presión reducida y a una temperatura de baño maria de 40° a 45°C, unos 600-700 cc de isopropanol. Luego se vierte el residuo sobre una mezcla de hielo, agua y 150 cc de ácido clorhídrico concentrado, mientras se agita. Se extrae el producto por tres veces con 500 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan por dos veces con 200 cc de agua cada vez y se secan sobre sulfato sódico. Se elimina el éter bajo presión reducida y se destila el residuo, con lo que se obtienen 86,71 g (91,9%) que destilan a una temperatura de baño de unos 145°-155°C (temperatura interna, 102-116°C)/0,8 - 1,0 mm.



284448

1-epoxietil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3)

- En un matraz de fondo redondo, de 5 litros de capacidad y provisto de agitador, termómetro y embudo de goteo, se introducen 900 cc de metanol y 613,3 g (3,25 moles) de 1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3). Se enfria la solución hasta -15°C en una mezcla de hielo y sal y se añade lentamente, en el curso de 2 1/2 horas, una solución de 214,5 g (3,25 moles) de hidróxido potásico al 85% en 2 litros de metanol. Se agita la mezcla durante 2 horas a 0°C y se la mantiene durante 16 horas a 5°C . El cloruro potásico que se separa es extraído por filtración y lavado por dos veces con metanol. La mayor parte del metanol se elimina en un baño maria ($35^{\circ}\text{-}40^{\circ}\text{C}$) bajo presión reducida. Al residuo se añaden 1,5 litros de agua y se extrae la mezcla, por tres veces, con 650 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan por dos veces con 400 cc de agua cada vez, se separan y se secan sobre sulfato sódico. Se separa el éter por filtración, se concentra y se destila bajo presión reducida. El producto se recoge en fracciones, captando las que destilan a una temperatura de baño de $130^{\circ}\text{-}140^{\circ}\text{C}$ (temperatura interna, $102\text{-}108^{\circ}\text{C}$)/12 mm; para obtener 426,06 g (86,1%) de punto de ebullición $95^{\circ}\text{-}98^{\circ}\text{C}/10\text{ mm}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4807$.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

23 ENE



- 10 -

284448

Clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-11 $\sqrt{5}$ -(3,4-
-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1).

5. En un matraz de tres cuellos y de 1 litro de capacidad, se introducen 260,4 g (1,32 moles) de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina, 182,64 g (1,20 moles) de 1-epoxietil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3) y 144 cc de solución 2-n de hidróxido sódico. Se agita bien la mezcla bajo nitrógeno, a 20°C, durante 90 horas. A la pasta incolora y espesa se añaden 600 cc de agua, y el producto
10. se extrae con 3 x 500 cc de éter, se lava una vez con agua y se seca sobre sulfato sódico. Estas operaciones se realizan también bajo nitrógeno. Se elimina el éter bajo presión reducida en baño maria, a 20° - 25°C. El residuo incoloro, parcialmente sólido, es disuelto en
15. 250 cc de metanol y a él se añaden, agitando, bajo nitrógeno y a 0°C, unos 250 cc de cloruro de hidrógeno etéreo (éter saturado con cloruro de hidrógeno a 0°C). Durante la adición, se añaden por separado al matraz de la reacción 300 cc de éter, para facilitar la agitación. Se deja
20. la mezcla en reposo durante la noche a 0°C. Se separa el clorhidrato por filtración y se le lava con 250 cc de éter. El residuo sólido del filtro se filtra bajo succión para secarlo y luego se suspende en 1200 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se agita la mezcla bajo nitrógeno a
25. 20°C durante 1/2 hora y el sólido que se separa es apartado por filtración y secado en vacío sobre pentóxido fosfórico



284448

- a 20°C, durante varios días. Este sólido se agrega, en una sola porción y agitando, a 3600 cc de isopropanol hirviente. La sal se disuelve rápidamente y es filtrada de inmediato mientras está caliente por medio de un papel de filtro rizado. El filtrado límpido, de color amarillo pálido, se mantiene a 0°C bajo nitrógeno durante 16 horas y luego se filtra. Se obtienen 232 g (52,3%) del clorhidrato, que se lava con isopropanol y se seca en vacío sobre pentóxido fosfórico a 20°C. Esta sal se expone luego al aire, en la oscuridad, durante 12 horas, para eliminar los vestigios de olor. La sal así obtenida, de punto de fusión 159,5° - 162,5°C (con descomposición), es incolora, bien cristalina y de pureza analítica.

10. El material de partida 1-cloroacetil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3) puede prepararse de la manera siguiente:

15. En un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos y de 10 litros de capacidad, provisto de agitador, embudo de goteo y condensador de superficie doble, se introducen 3420 cc de dioxano, 180 cc de agua, 643,3 g (6,65 moles) de acetato potásico y 1,0 g de hidroquinona. A la suspensión resultante se añaden, agitando, 451,77 g (5,5 moles) de 2,3-dimetil-butadieno-(1,3), seguido por la adición de 853,11 g (6,05 moles) de 1,4-dicloro-butanona-
20. -(2) a 20°C, durante 1/4 de hora. La temperatura interna se eleva. Después de agitar durante 1 hora a unos
- 25.

23 E



- 12 -

284448

- 20°C, se calienta la mezcla a 45°C durante 16 horas. A esta temperatura se inicia una reacción suavemente exotérmica y la temperatura interna se remonta hasta unos 55°C. Se filtra la mezcla pastosa espesa y se lava el cloruro potásico residual con dioxano, por tres veces. El filtrado se concentra hasta un jarabe en un baño maria (40°C), bajo presión reducida. A este jarabe se añaden 2 litros de agua y se extrae la mezcla, por tres veces, con 1 litro de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan por dos veces con 500 cc de agua cada vez y se secan sobre sulfato sódico. Después de filtrar, la mezcla se concentra y destila bajo presión reducida. Las fracciones que destilan a una temperatura de baño de 130°C-15°C (temperatura interna, 102°-116°C)/0,7 - 0,8 mm, se combinan para obtener 793,72 g (77%) de un producto de punto de ebullición 82° - 84°C/0,15 mm; $n_D^{20} = 1,4972$.

EJEMPLO 2.

20. Clorhidrato de 1-[3,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanona-(1)

- Se enfrían hasta -20°C y se mezclan entre sí 18,65 g (0,1 mol) de 1-cloroacetil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3) en 50 cc de éter seco y 36,2 g (0,2 moles) de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina en 75 cc de éter seco. Se mantiene la solución a 0° - 5°C durante 24 horas, luego

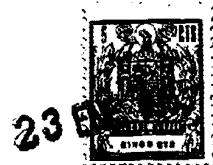


284448

5. se añaden 50 cc más de éter y se separan por filtración 16,84 g de clorhidrato de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina. Se separa el filtrado bajo presión reducida y se trata el residuo con etanol y cloruro de hidrógeno etéreo. Del etanol cristalizan 5,88 g (16%) del clorhidrato de punto de fusión 191° - 196°C; punto de fusión, 196,5° - 200°C.

Clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il $\sqrt{7}$ -5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1)

10. Se reduce catalíticamente con níquel Raney, a 20°C y a presión atmosférica, 1,84 g (0,002 moles) de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il $\sqrt{7}$ -5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanona-(1) en 50 cc de metanol. Después de absorbidos 128 cc de hidrógeno (teoría, 121 cc), la absorción
15. se vuelve lenta y se interrumpe la hidrogenación. Entonces se filtra la solución, se la concentra y se la trata con éter que contiene un poco de cloruro de hidrógeno. Se obtienen 1,5 g (81 %) de clorhidrato, de punto de fusión 162 - 164°C.
20. De manera semejante a la de los ejemplos anteriores se preparan:
- el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il $\sqrt{7}$ -5-fenil-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 203,5°-207°C;
25. - el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il $\sqrt{7}$ -5-



284448

- (2-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 120° - 125°C;
- el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il7-5-
- 5. - (3-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 219° - 221°C;
- el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il7-5-(4-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 219° - 221°C;
- 10. - el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il7-5-(3,4-dietoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 160,5° - 163,5°C;
- el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il7-5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1),
- 15. de punto de fusión 145° - 150°C; y
- el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il7-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 142° - 145°C.

20. EJEMPLO 3.

Clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-il7-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1)

- 14,85 g de clorhidrato de (3,4,5-trimetoxi-fenil)-etilamina y una solución de 2,51 g de hidróxido sódico en
25. 10 cc de agua se mezclan, refrigerando, para liberar la base libre. A esta mezcla se añaden 7,65 g de 1-epoxietil-



284448

- 3,4-dimetil-ciclohexeno-(3) (preparado según las indicaciones del ejemplo 1) y, después de sacudir la mezcla a 20°C durante 68 horas, se añade agua y se extrae el material básico, por dos veces, con éter. Después de eliminar el
5. éter, se disuelve la base en metanol y se la trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se obtienen 11,01 g del clorhidrato de punto de fusión 135,5° - 140°C, que se purifican por suspensión en ácido clorhídrico 2-n durante
10. 1/2 hora a 20°C, seguida por filtración y cristalización en metanol/éter. El clorhidrato puro (punto de fusión 149° -151°C) cristaliza en forma de prismas incoloros.

EJEMPLO 4.

15. Clorhidrato de 1- $\sqrt{3,4}$ -dimetil-ciclohexen-(3)-11 $\sqrt{7}$ -5-(4-benciloxi-3-metoxifenil)-3-aza-pentanol-(1)

- Se suspenden en agua 9,79 g de clorhidrato de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etilamina y se alcaliniza esta suspensión con solución 2-n de hidróxido sódico. Después
20. de extraer con éter, se sacude la base con 5,1 g de 1-epoxietil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3) (preparado según las indicaciones del ejemplo 1), 2 cc de solución 2-n de hidróxido sódico y 2 cc de etanol, bajo nitrógeno, durante 96 horas y a 20°C. El material básico se obtiene tal como
25. se ha descrito en el ejemplo 3. Se obtienen 9,83 g del

23 ENE 1963

23 ENE



- 16 -

284448

clorhidrato bruto de punto de fusión 140° - 147°C. Después de suspender en agua, de filtrar y de recristalizar por dos veces en etanol, se obtiene el clorhidrato puro, de punto de fusión 165° - 168°C.

5.

Clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-11 $\sqrt{7}$ -5-(4-
-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1)

10. 1,12 g del compuesto benciloxi obtenido según el último párrafo, en 20 cc de metanol, se hidrogenan a 20°C y presión atmosférica sobre carbón paladiado. Después de una absorción de 65 cc de hidrógeno, se filtra la mezcla y el filtrado se diluye con éter. Se precipitan 0,78 g (87 %) del clorhidrato de punto de fusión 171° - 178°C.

15.

Después de recristalizado en etanol, este clorhidrato tiene un punto de fusión de 180° - 184°C.

De manera semejante a la descrita en este ejemplo se prepara el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3)-11 $\sqrt{7}$ -5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 195° - 198°C.

20.

EJEMPLO 5.

1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3-(o 4)-metil-ciclohexeno-(3)

25. A 69,04 g de 1-cloroacetil-3- (o 4)-metil-ciclohexeno-(3) (preparado a partir de 2-metil-butadieno-(1,3) y 1,4-dicloro-butanona-(2) de la manera expuesta en



- 17 -

284448

- el ejemplo 1) en 1 litro de etanol y 350 cc de solución saturada de bicarbonato sódico se añaden por porciones, a 0°C y en el curso de 1/2 hora, 15,7 g de hidruro bórico de potasio. Después de agitar durante 16 horas a temperatura de 0° a 15°C, se elimina el disolvente bajo presión reducida y 41,05 g del hidrociorato resultante se extraen con éter y se destilan; punto de ebullición, 72° - 80°C/0,3 mm.
- 5.

1-epoxietil-3(o 4)-metil-ciclohexeno-(3)

10. A 17,47 g de la clorohidrina obtenida según el párrafo anterior, en 30 cc de metanol, se añaden a 0°C, con agitación en el curso de 2 horas, 100 cc de solución 1-n de hidróxido potásico. Después de agitar a 20°C durante 3 horas, se elimina el disolvente bajo presión reducida, se añade agua y el compuesto epoxietilo se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico. Se obtienen 8,67 g del epóxido; punto de ebullición, 78°C/7 mm, $n_D^{20} = 1,4722$.
- 15.

Clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ (o 4)-metil-ciclohexen-(3)-il-5-(3,4-

20. -dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1)
- Se calienta en un baño de agua hirviente, durante 4 horas, 9,36 g de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina y 6,91 g de 1-epoxietil-3(o 4)-metil-ciclohexeno-(3). Se separa por destilación (punto de ebullición, 120° - 122°C/0,3 mm) el ex-
- 25.



284448

ceso de amina (5,27 g) y el residuo se disuelve en metanol y se convierte en el clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno etéreo. Se obtiene 2,35 g del clorhidrato puro, de punto de fusión 168° - 174°C, que cristaliza de metanol/éter en forma de prismas incoloros.

5.

Clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ (o 4)-metil-ciclohexil $\sqrt{7}$ -5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1)

Se hidrogenan en presencia de 2 g de carbón

10.

paladiado al 5%, a unos 20°C y a presión normal, 3,56 g de clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ (o 4)-metil-ciclohexen-3)-il $\sqrt{7}$ -5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1) en 50 cc de metanol.

Después de absorbidos 308 cc de hidrógeno a 22°C (teoría, 242 cc), se detiene la reacción, se filtra la solución y

15.

se la concentra. El clorhidrato resultante (1,77 g) tiene un punto de fusión de 188,5° - 191,5°C después de dos recristalizaciones en isopropanol. Después de la recristalización, el peso asciende a 1,16 g.

20.

EJEMPLO 6.

(2-cloro-1-hidroxi-etil)-ciclohexano

30,5 g de cloroacetil-ciclohexano (preparado a base de cloruro de ácido hexahidrobencóico por tratamiento con diazometano y tratamiento de la diazometilcetona resul-

25.



- 19 -

284448

5. tante con ácido clorhídrico) en 270 cc de etanol y 167 cc de solución saturada de bicarbonato sódico se reducen a -10°C por la adición en porciones, de 7,5 g de hidruro bórico de potasio en un período de $3/4$ de hora. Se elimina el etanol por destilación a 35°C y se añade agua. El producto se recoge en éter y se destila, para obtener 26,5 g (86 %) de la clorohidrina de punto de ebullición $64^{\circ} - 65,5^{\circ}/0,6$ mm en forma de un aceite incoloro.
10. 1-epoxietil-ciclohexano
A una solución de 26,56 g de (2-cloro-1-hidroxi-etil)-ciclohexano en 50 cc de metanol se añaden agitando y a temperatura de 0°C , en un período de 2 horas, 81,6 cc de una solución metanólica de hidróxido potásico (preparada a base de 13,2 g de hidróxido potásico en 100 cc de metanol).
15. Se agita la mezcla durante 3 horas más y luego se elimina el metanol y se añade agua. Se recoge el producto en éter, se le seca y se le destila, con lo que se obtienen 16,7 g (81 %) del epóxido deseado, de punto de ebullición $83^{\circ}\text{C}/30$ mm, en forma de un aceite incoloro.
20. 1-ciclohexil-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1) y su clorhidrato
Se sacuden a 20°C , durante 68 horas, 6,31 g de
25. 1-epoxietil-ciclohexano, 10,87 g de (3,4-dimetoxi-fenil)-

23 E



- 20 -

284448

-etilamina y 10 cc de agua. Se separan en forma de un sólido blanco incoloro 15,43 g de la base, y después de cristalización en acetato de etilo, esta tiene un punto de fusión de 104 - 108°C. El clorhidrato se prepara a partir de la base por tratamiento con metanol/éter/(cloruro de hidrógeno) y tiene un punto de fusión de 159° - 161,5°C (agujas en isopropanol).

EJEMPLO 7.

Se compone una preparación apropiada en forma de pastillas, empleando 10 g de clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$,4-dimetil-ciclohexen-(3-il)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), 159 g de un granulado de lactosa y almidón, 5 g de talco y 1 g de estearato de magnesio. Se mezcla el clorhidrato íntimamente con el granulado y se añaden el talco y el estearato de magnesio. Luego se comprime la mezcla, se la tritura y se la vuelve a comprimir, para obtener tabletas de 175 mg de peso cada una y que contienen 10 mg de sustancia activa.



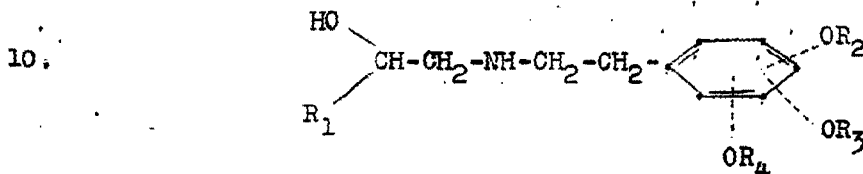
284448
284448

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente inglesa Nº 2552/62 del 24 de enero de 1.962.

5.

1. Un procedimiento para la fabricación de etanolaminas substituidas, de la fórmula



15. donde R_1 es un radical ciclohexilo o ciclohexen-(3)-ilo, que puede contener un grupo metilo en la posición 3 o 4 o grupos metilo en las posiciones 3 y 4, y

20. R_2 , R_3 y R_4 son cada uno átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo y pueden diferir entre sí, y donde las líneas de trazos significan que los átomos o los grupos unidos a ellas son optativos,

y de sus sales de adición de ácido, que comprende el reducir

23 ENE



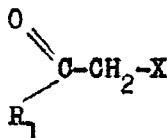
- 22 -

284448

284448

una cetona de la fórmula

5.

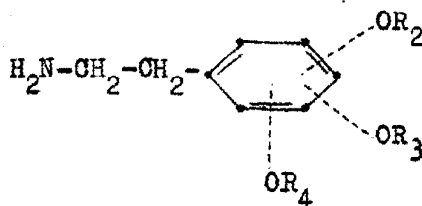


donde R_1 tiene el significado expuesto antes y

10.

X es un átomo de cloro o de bromo, deshidrohalogenar el producto de la reducción y condensar el compuesto 1-epoxietílico resultante con una amina de la fórmula

15.



20.

donde R_2 , R_3 , R_4 y las líneas de trazos tienen el significado que se ha expuesto antes,

25.

o bien condensar dicha cetona con la mencionada amina y reducir catalíticamente el producto de condensación obtenido, y cuando sea preciso, convertir el producto de cualquiera de ambos métodos en una sal.



- 23 -

284448

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reducción de la cetona que sirve de material de partida se efectúa empleando hidruro bórico de potasio en etanol, a temperaturas bajas, o bien usando isopropóxido de aluminio en isopropanol.
- 5.
3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que la deshidrohalogenación se efectúa tratando el producto de la reducción con una solución alcohólica diluída de hidróxido de metal alcalino, a temperaturas bajas.
- 10.
4. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por el hecho de que la condensación del compuesto epoxietílico con la amina se efectúa en presencia de un agente condensador, a unos 20°C, o calentando el compuesto epoxietílico con la amina a temperaturas elevadas.
- 15.
5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que como agente condensador se usa hidróxido sódico.
- 20.
6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la conden-
- 25.



284448

sación de la cetona con la amina se efectua en un disolvente, a temperatura baja y empleando dos proporciones molares de la amina.

5. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que la reducción catalítica se efectua empleando níquel Raney a unos 20°C y a presión atmosférica.
10. 8. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, inclusive, que se caracteriza por incluir la etapa adicional de reducir catalíticamente cualquier producto ciclohexenílico al correspondiente producto ciclohexílico.
15. 9. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, en el que, una alternativa de realización que requiera (hidroxi-fenil)-aza-pentanoles-(1), se caracteriza por el hecho de comprender el empleo, como material de partida, de una amina en la que el grupo hidroxilo o los grupos hidroxilo del núcleo fenílico están protegidos por bencilación y el grupo bencílico o los grupos bencílicos se eliminan más tarde por hidrogenación catalítica.
- 20.



284448

10. Un procedimiento para la fabricación de etanolaminas substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticinco páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de enero de 1.963.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

JANNE ISEPN MIRALLES
P. P.