

RAN 4019/33.



295654

MAY 1964

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

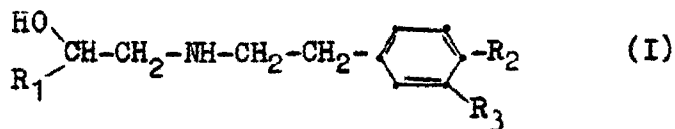
por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE AZAPENTANOL" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en BASILEA (Suiza)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de aza-pentanol y a un procedimiento para su fabricación. Más particularmente, concierne a nuevos compuestos de 3-aza-pentanol-(1) 1,5-disustituídos y a sus sales de adición de ácido, así como a un procedimiento para su fabricación.

Los nuevos derivados proporcionados por el invento son los compuestos de la fórmula

295654



5. en que R₁ representa un radical fenílico, un radical 3-(alkilo inferior)-fenílico, un radical 4-(alkilo inferior)-fenílico o un radical 3,4-(di-alkilo inferior)-fenílico, mientras que R₂ y R₃ son, individualmente, grupos hidroxil, metoxil o etoxil (que pueden diferir entre sí) o, tomados juntos, un grupo metilendioxi,

y sus sales de adición de ácido.

10. La expresión "alkilo inferior", tal como aquí se usa, se refiere a grupos alquílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo, y particularmente a los grupos de metilo y etilo.

15. Según el procedimiento proporcionado por este invento, los nuevos derivados antes mencionados se preparan, ya sea reduciendo el grupo oxo de una halo-cetona de la fórmula

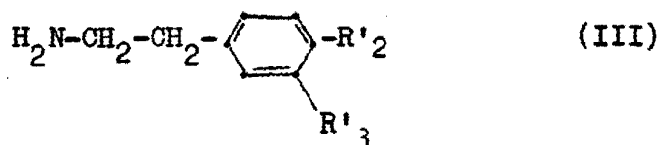




295654

en que R_1 tiene el significado dado antes
y hal es un átomo de halógeno,

- a grupo hidroxilo y condensando la halohidrina R_1 -substituida
resultante, o el compuesto 1-epoxietílico obtenido de ella
5. por deshidrohalogenación, con una amina de la fórmula



donde R'_2 y R'_3 tienen el significado
de R_2 y R_3 , expuestos antes, pero con los
grupos hidroxilo protegidos,

- ya sea condensando dicha halo-cetona con la mencionada
10. amina y reduciendo catalíticamente el grupo oxo del pro-
ducto de condensación a grupo hidroxilo; y, en cualquiera de
los casos, cuando se precise, convirtiendo todos los grupos
hidroxilo protegidos en grupos hidroxilo libres y, si se desea,
convirtiendo el producto resultante en una sal de adición
15. de ácido.

295654

Las halo-cetonas requeridas como materiales de partida se preparan a partir de los hidrocarburos aromáticos apropiados y cloruro de cloroacetilo, por medio de una reacción de FRIEDEL-CRAFTS en que se emplea cloruro de aluminio.

5. Cuando se usa una amina de la fórmula III en que R'_2 y/o R'_3 representen grupos hidroxilicos protegidos, se prefiere que estos grupos sean grupos benciloxi, aunque pueden usarse también otros grupos protectores que no sean afectados por los reactivos de halohidrina o halo-cetona.
10. La reducción de la halo-cetona utilizada como material de partida puede efectuarse, ya sea empleando isopropóxido de aluminio en isopropanol, a temperatura elevada, ya sea empleando un hidruro bórico de metal alcalino, tal como el hidruro bórico de potasio, a temperaturas inferiores a la ambiente.
15. La condensación de la halohidrina R_1 -substituída con la amina se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un agente condensador (por ejemplo, el carbonato sódico), utilizando de preferencia un mol del componente amínico por mol del producto de reducción.
20. La condensación de la halo-cetona utilizada como material de partida con la amina utilizada como material de partida, puede efectuarse tratando una solución de la



1964

295654

halo-cetona con una solución de la amina, a temperaturas bajas (por ejemplo, de 0°C o menos). Se prefiere usar dos proporciones molares del componente amínico por mol de halo-cetona.

5. La reducción catalítica del grupo oxo del producto de condensación se efectúa convenientemente en un disolvente, empleando níquel Raney, de preferencia a unos 20°C y a presión atmosférica.

10. La condensación de la halohidrina R_1 -substituída con la amina se cree que se desarrolla pasando por un compuesto 1-epoxietílico. En efecto, la condensación puede efectuarse, y de hecho se efectúa con preferencia deshidrohalogenando primeramente la halohidrina y condensando el producto con la amina de la fórmula III anterior.

15. La deshidrohalogenación se efectúa ventajosamente tratando una solución de la halohidrina en un alcohol inferior con una solución alcanoilcoinferior de un hidróxido de metal alcalino. Se prefiere usar una solución metanólica de hidruro potásico.

20. La condensación del compuesto epoxietílico con la amina se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente condensador (por ejemplo, hidróxido sódico o acetato sódico. Se prefiere emplear el hidróxido sódico a unos 20°C.

295654

Los nuevos compuestos de la formula I anterior pueden convertirse en sales con ácidos inorganicos corrientes, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y análogos, y con

5. ácidos orgánicos corrientes, como el ácido tartárico, el ácido cítrico y análogos.

Los compuestos de este invento son útiles como agentes hipotensores y pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparaciones farmaceuticas que contengan los compuestos de la fórmula I, o sus sales de adición de ácido,

10. 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 emplearse sustancias que no reaccionen con los

15. compuestos, tales como el agua, la gelatina, la lactosa, los almidones, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialkilenglicoles, la jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Las preparaciones

20. 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 sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización,

25. agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para

295654



variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de valor terapéutico.

5. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

10. 18,27 g (0,1 mol) de 1-cloroacetil-3,4-dimetil-benceno (KUNCKELL, Ber. 1897, 30, 1713) se disuelven en 400 cc de isopropanol seco, hirviente, y se tratan con una solución de 61,29 g (0,3 moles) de isopropoxido de aluminio en 100 cc de isopropanol seco. Se calienta la mezcla en reflujo en un baño de aceite a 120°C, durante 20 minutos. Se vierte la mezcla reaccional sobre hielo y agua y agitando,
15. se la acidifica con 75 cc de ácido clorhídrico. El producto se extrae con éter, se lava con agua, se seca y se destila. Se obtiene 15,73 g (85%) de 1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-benceno, en forma de un aceite con punto de ebullición 114-118°/0,6 mm. El aceite es cristalizado de éter
20. de petróleo (punto de ebullición, 40° - 60°) en forma de agujas largas, con punto de fusión 46° - 49,5°.

El mismo compuesto puede prepararse también así:

146 g (0,8 moles) de 1-cloroacetil-3,4-dimetil-benceno en 800 cc de dioxano y 200 cc de agua se enfrían

295654

hasta 52 y se tratan por porciones con 26,82 g (0,2 moles) de hidruro borico de potasio, en un periodo de 1 a 5 horas y agitando. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora más y despues se elimina el disolvente bajo presion reducida.

5. Se añade agua y se extrae el producto con eter. La eliminacion del éter, seguida por destilacion del residuo, da 132,8 g (90%) de 1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-benceno.

10. 4,62 g del 1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-benceno preparado segun el párrafo anterior, 4,53 g de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina y 1,46 g de carbonato sódico se calientan en reflujo en 60 cc de una mezcla 1:1 de etanol/agua. Se elimina el etanol y se recoge el producto en cloroformo. El residuo obtenido despues de

15. eliminar el cloroformo se trata en metanol con cloruro de hidrógeno etéreo. Se separan 1,53 g de clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3',4'-dimetoxi-fenil)-3-azapentanol-(1), que se suspenden en ácido clorhidrico 2-n, se filtran y se cristalizan por dos veces de isopropanol.

20. Se obtienen así 0,68 g (7%) del clorhidrato, de punto de fusión 159,52-161,52.

EJEMPLO 2.

25. 18,27 g de 1-cloroacetil-3,4-dimetil-benceno en 15 cc de éter se tratan a 02 con 36,2 g de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina en 75 cc de éter y 100 cc de cloroformo.



295004

Después de 18 horas de reposo a 0º, se filtra la mezcla para eliminar el exceso de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina (12,11 g). Se diluye el filtrado con 50 cc de metanol y se le trata con cloruro de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3',4'-dimetoxi-

5. -fenil)-3-aza-pentanona-(1), de punto de fusión 192º-197º. La recristalización en etanol da 9,43 g del clorhidrato puro, de punto de fusión 197-200º.

1,82 g del clorhidrato de pentanona-(1) preparados según el párrafo anterior, en 50 cc de metanol, se reducen catalíticamente con unos 2 g de níquel Raney a 20ºC y presión atmosférica. Después de absorbidos 170 cc de hidrógeno (teoría, 121 cc), se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado y se añade éter. Se obtienen 1,45 g de clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3',4'-dimetoxi-

15. -fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 160-163º.

EJEMPLO 3.

132,8 g de 1-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-benceno en 250 cc de metanol se enfrían hasta 0-5º y se tratan a gotas, en un período de 1 hora, con 800 cc de una solución 1-n de hidróxido potásico metanólico. Se agita la mezcla a 20º durante 2 a 5 horas y luego se la filtra. El filtrado se evapora hasta pequeño volumen, bajo presión reducida, se extrae con éter el 1-epoxietil-3,4-dimetil-benceno y se le destila. Se obtienen 96,1 g (90,2%) del epóxido, de punto de ebullición 90-97º/0,9 mm; $n_D^{23} = 1,5270$.

20.
25.

295634

- 19,76 g del 1-epoxietil-3,4-dimetil-benceno, 29 g de (3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina y 16 cc de hidroxido sódico 2-n se sacuden conjuntamente durante 4½ días a 20°. Se separa un sólido, que es apartado decantando el líquido, Se disuelve este sólido en etanol, se elimina el disolvente y se hacen desaparecer los vestigios de agua por codestilación con cloroforno. La base resultante se trata con cloruro de hidrógeno etéreo, y 24,57 g de clorhidrato bruto de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 128°-133°, después de suspensión en ácido clorhídrico 2-n durante 2 horas y cristalización en isopropanol dan 8,88 g (18,3%) de clorhidrato puro, de punto de fusión 159-161,5°.
- 5.
- 10.

Se prepararon tambien los compuestos siguientes:

- 15.
- clorhidrato de 1-fenil-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusion 157-158,5°, y
 - clorhidrato de 1-(3-metil-fenil-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusion 155,5-158,5°.

EJEMPLO 4.

- 20.
- Se agitó enérgicamente, en atmósfera de nitrógeno y durante 140 horas, el conjunto de 9,88 g de 1-epoxietil-3,4-dimetil-benceno (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 3), 18,66 g de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etilamina, 15 cc de etanol y 8 cc de solución 2-n de
- 25.



235654

- hidróxido sódico. Se eliminó el etanol a 30° bajo presión reducida, se añadieron unos 50 cc de agua y se extrajo la mezcla por tres veces con cloroformo. Se combinaron los extractos, se lavaron una vez más con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el cloroformo a 30°, bajo presión reducida, y el jarabe resultante fue disuelto en etanol y tratado con cloruro de hidrógeno etéreo, para obtener 12,3 g de un sólido cristalino, de punto de fusión 157-162°. Se sacudió el sólido con 100 cc de agua, a 20° durante 1 hora, para eliminar el clorhidrato contaminante de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etilamina. Se separó por filtración el clorhidrato insoluble de 1-(3,4-dimetoxil-fenil)-5-(3'-metoxi-4'-benciloxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), se le secó y se le recrystalizó de etanol/éter, para obtener 9,4 g (32%) de clorhidrato cristalino, con punto de fusión 175-178°.

- 8,84 g de clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1) se disolvieron en 200 cc de metanol. Se hidrogenó la solución a 20° y a presión atmosférica, en presencia de 0,4 g de catalizador de carbón paladiado al 5%, y después de absorbidos 524 cc de hidrógeno (teoría, 493 cc), se separó el catalizador por filtración, se concentró la solución y se añadió éter, con lo que se obtuvieron 6,1 g (87%) del clorhidrato cristalino de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), de punto de fusión 166-169°. La recri-

295654

talización en etanol/éter remontó el punto de fusión hasta 167-169,5°.

EJEMPLO 5.

- Se agitó enérgicamente en atmósfera de nitrógeno,
5. durante 200 horas, el conjunto de 4,93 g de 1-epoxietil-3,4-dimetil-benceno (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 3), 9,42 g de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etilamina, 10 cc de etanol y 4 cc de solución 2-n de hidróxido sódico.
10. Se eliminó el etanol a 30° y presión reducida, se añadieron unos 30 cc de agua y se extrajo la mezcla por tres veces con cloroformo. Se combinaron los extractos, se lavaron una vez más con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el cloroformo a 30° y presión reducida, se añadieron unos 30 cc de agua y se extrajo la mezcla por tres veces con
15. cloroformo. Se combinaron los extractos, se lavaron una vez más con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el cloroformo a 30° y presión reducida y el jarabe resultante se disolvió en etanol y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo. La cristalización fue lenta, y la primera
20. partida (2,8 g de punto de fusión 142-146°) consistió en clorhidrato de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etilamina. Una segunda partida (1,42 g; alrededor del 10%), de punto de fusión 135-142°, consistió en clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3-benciloxi-4'-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1).
25. La recrystalización en etanol/éter aumentó el punto de fusión hasta 146,5° - 148,5°.



5. 1,10 g de clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-
-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1) se disol-
vieron en 25 cc de metanol. Se hidrogenó esta solución a 20%
y presión atmosférica, en presencia de 0,05 g de catalizador
de carbón paladiado al 5%, y después de absorción de 64 cc
de hidrógeno (en teoría, 61,5 cc), se separó el catalizador
por filtración, se concentró la solución y se añadió éter,
con lo que se obtuvieron 0,8 g de clorhidrato cristalino de
10. 1-(3,4-dimetil-fenil)-5-(3'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-3-aza-
-pentanol-(1), de punto de fusión 165-168° (rendimiento,
90,9%), La recrystalización en etanol/etanol elevó el punto
de fusión hasta 170-171,5°.

EJEMPLO 6.

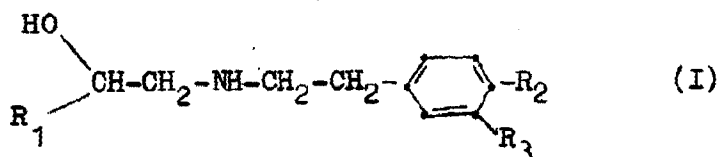
15. Una preparacion conveniente en forma de pastillas
se compuso utilizando 10 g de clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-
-fenil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-aza-pentanol-(1), 159 g de
un granulado de lactosa y almidon, 5 g de talco y 1 g de
estearato magnésico. Se mezcló íntimamente el clorhidrato con
el granulado y se añadieron a ello el talco y el estearato de
20. magnesio. Luego se comprimió la mezcla, se la trituro y
se la volvió a comprimir para formar tabletas de 175 mg de
peso cada una y que contenían 10 mg de substancia activa.

295654

N O T A

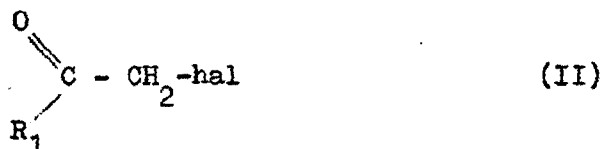
Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad británica nº 3009/63 del 24 de Enero de 1963.

1. Procedimiento para la fabricación de azapentanoles, de la fórmula general



10. donde R_1 representa un radical fenílico, un radical 3-(alkilo inferior)-fenílico, un radical 4-(alkilo inferior)-fenílico o un radical 3,4-(di-alkilo inferior)-fenílico y R_2 y R_3 son, individualmente, grupos hidroxilo, metoxi o etoxi o, tomados juntos, un grupo metilendioxi,

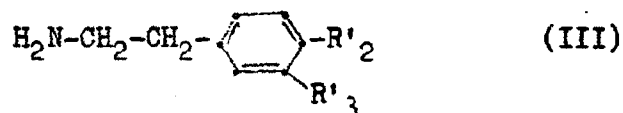
15. y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque consiste en reducir una cetona de la fórmula



donde R_1 tiene el significado dado antes y hal es un átomo de halógeno,

condensar la halohidrina R_1 -substituída resultante, o el correspondiente compuesto 1-epoxietílico obtenido de ella por deshidrohalogenación, con una amina de la fórmula

5.



donde R'_2 y R'_3 tienen el mismo significado que R_2 y R_3 precedentes, con la excepción de que los grupos hidroxí estan protegidos,

o condensar la cetona de la fórmula II con la amina de la fórmula III y reducir catalíticamente el producto de conden-

10.

295654

sacion obtenido, y en cualquier caso, cuando se precise, convertir todo el grupo hidroxilo R'_2 , R'_3 protegido en grupos hidroxilo libres y, si se desea, convertir el producto resultante en una sal de adición de ácido.

5. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reducción de la cetona utilizada como material de partida se efectúa empleando un hidruro bórico de metal alcalino, tal como el hidruro bórico de potasio, en etanol, o isopropóxido de aluminio en isopropanol.
- 10.
3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1 o 2, caracterizado por el hecho de que la deshidrohalogenación se efectúa en presencia de un agente alcalino, tal como una solución alcohólica de un hidróxido de metal alcalino.
- 15.
4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por el hecho de que la condensación del compuesto epoxietílico con la amina se efectúa calentando el compuesto epoxietílico con la amina, o a temperatura ambiente en presencia de un agente de condensación.
- 20.
5. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de emplearse hidróxido sódico como agente de condensación.

295654



L

5. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación de la cetona con la amina se efectúa tratando una solución de la cetona con una solución de la amina, a temperatura baja, empleando de preferencia dos moles de la amina por mol de cetona.

10. 7. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que la reducción catalítica se efectúa por medio de níquel Raney.

15. 8. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de que se usa como material de partida una amina cuyos substituyentes R'_2 y/o R'_3 son grupos benciloxi que más tarde se convierten en grupos hidroxil libres mediante hidrogenación catalítica.

9. Procedimiento para la fabricación de azapentanoles.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 17 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de enero de 1964

p.a.

JANIE ISERN MIRALLS

R. P.