



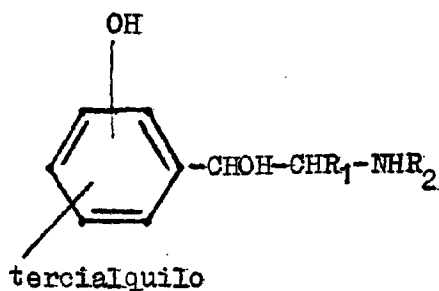
299143

PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-HIDROXI-2-
-AMINO-1-FENILALCANOS SUSTITUIDOS"., a favor de la firma
alemana E. MERCK, AKTIENGESELLSCHAFT, residente en
DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de 1-hidroxi-2-amino-1-fenilalcanos sustituidos
de la fórmula I



(I)

299143



cuyo radical fenilo está sustituido mediante un grupo hidroxilo y un grupo alquilo terciario con 4-6 átomos de carbono y eventualmente una o dos veces mediante un grupo metilo o etilo, y en donde

5.

R_1 significa hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y

R_2 significa hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono, que puede estar sustituido en el núcleo aromático mediante 1 a 3 grupos hidroxilo y/o metoxi y/o etoxi o un grupo metilendioxo, un grupo hidroxialquilo con 2 ó 3 átomos

10.

de carbono o un grupo fenoxialquilo con 7 a 11 átomos de carbono,

15.

así como de sus sales de adición de ácido. Los nuevos compuestos de la fórmula I poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

20.

Como especialmente activos, se han mostrado aquellos compuestos de la fórmula I, en los que el radical fenilo está sustituido mediante un grupo hidroxilo y por lo menos 2 grupos alquilo, de los que uno es terciario. Además se trata con ventaja de derivados etanolamínicos, que contienen uno de los radicales siguientes:

25.

3'-tercibutil-4'-hidroxilo-5'-metilfenilo,
4'-tercibutil-3'-hidroxilo-fenilo y
4'-tercibutil-3'-hidroxilo-2',6'-dimetilfenilo,

30.

El radical R_1 , en los productos finales, puede sig-



299143

- nificar, hidrógeno,
metilo,
etilo,
n-propilo,
5. isopropilo,
n-butilo,
butilo secundario,
isobutilo, o
tercibutilo.
10. El radical R_2 , en los productos finales, además
de hidrógeno significa de preferencia
metilo,
etilo,
n-propilo,
15. isopropilo,
n-butilo,
butilo secundario,
isobutilo,
tercibutilo,
20. n-amilo,
isoamilo,
neopentilo,
n-hexilo,
isohexilo,
25. bencilo,
1-feniletilo,
2-feniletilo,
3-fenilpropilo-(1),
4-fenilbutilo-(1),
30. 4-fenilbutilo-(2),

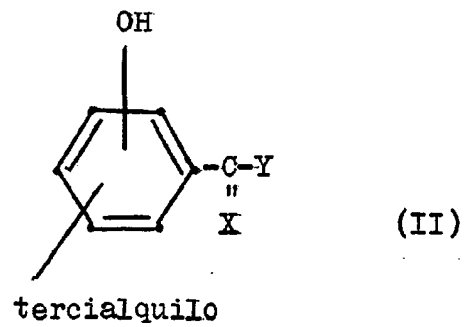


299143

- 2-hidroxietilo,
- 3-hidroxipropilo,
- fenoximetilo,
- 1-fenoxietilo,
- 5. 2-fenoxietilo,
- 1-fenoxipropilo-(1),
- 1-fenoxipropilo-(2),
- orto-,
- meta-,
- 10. o
- para-hidroxibencilo,
- orto, meta o para-metoxibencilo,
- orto-, meta-, o para-etoxibencilo,
- 3,4-dihidroxibencilo,
- 15. 3,4-dimetoxibencilo,
- 3,4,5-trihidroxibencilo,
- 3,4,5-trimetoxibencilo, o
- 3,4-metilendioxibencilo.

20. Según la invención, los compuestos de la fórmula I puede prepararse de la forma siguiente:

a) Se puede tratar con agentes reductores, un compuesto de la fórmula II





200143

en la que

el radical de fenilo está sustituido, como se ha indicado,

X significa O, o H, OH, y

Y significa $-\text{CHR}_1-\text{NHR}_2$ o un radical transformable por reducción,

R_1 y R_2 tienen la significación indicada y adicionalmente pueden estar presentes en lugar de átomos de hidrógeno, radicales eliminables hidrogenolíticamente, pero en donde solamente pueden además significar simultáneamente X H, OH y Y $-\text{CHR}_1-\text{NHR}_2$, cuando esté presente por lo menos un radical eliminable hidrogenolíticamente.

15. Son radicales transformables por reducción en el grupo $-\text{CHR}_1-\text{NHR}_2$, por ejemplo los siguientes: $-\text{CR}_1=\text{NOH}$ (eventualmente asimismo esterificado, de preferencia con un ácido alcancarboxílico con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo ácido acético), $-\text{CHR}_1-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CHR}_1-\text{NO}_2$, $-\text{CHR}_1-\text{NH}-\text{NH}_2$ (en donde pueden estar substituidos eventualmente uno o ambos átomos H del átomo N extremo asimismo mediante grupos alquilo o arilo inferiores de preferencia metilo, etilo o fenilo), $-\text{CR}_1=\text{N}-\text{NH}_2$ (asimismo substituido eventualmente mediante un grupo alquilo o arilo inferior, de preferencia mediante un grupo metilo, etilo o fenilo), $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CR}_1=\text{NR}_2$, $-\text{CHR}_1-\text{N}=\text{R}'$, $-\text{CHR}_1-\text{NH}-\text{R}'-\text{OH}$, $-\text{CHR}_1-\text{NH}-\text{acilo}$.



200143
en donde R_1 y R_2 tienen la significación indicada y R' significa el radical alquilideno, aralquilideno, hidroxialquilideno o fenoxialquilideno correspondiente a R_2 .

Asimismo R' puede significar por ejemplo:

- 5. metileno,
etilideno,
propilideno,
isopropilideno,
butilideno-1,
- 10. butilideno-2,
2-feniletilideno,
4-fenilbutilideno-2,
1-fenoxi-propilideno-2,

- Como radicales eliminables hidrogenolíticamente
- 15. pueden entrar en consideración, por ejemplo; los grupos N-benzalico, O- o N-bencílico, O- o N-bencílico sustituidos, carbobenzoxi, los grupos nitroso-, amino- o arilsulfonilo que se encuentran en los grupos amino, y/o átomos de halógeno, de preferencia átomos de halógeno enlazados aromáticamente.
 - 20.

Como materiales de partida para el procedimiento a) son adecuados de preferencia los compuestos siguientes:

- 25. alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- 30.



20143

- alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutirofenona,
- alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
5. alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- alfa-bencilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-acetofenona,
- alfa-bencilamino-4-tercibutil-3-benciloxi-acetofenona,
- alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
10. alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutirofenona,
- alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
15. alfa-azido-4-tercibutil-3-hidroxi-acetofenona,
- alfa-azido-4-tercibutil-3-hidroxi-propiofenona,
- alfa-azido-4-tercibutil-3-benciloxi-acetofenona,
- alfa-azido-4-tercibutil-3-benciloxi-propiofenona,
- alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
20. alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- 2-bencilamino-1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-butanol-(1),
25. 4-tercibutil-3-hidroxi-benzaldehido-cianhidrina,
- alfa-bencilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona,
- alfa-bencilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilpropiofenona,
30. alfa-bencilamino-4-terciamil-3-hidroxi-2,6-dimetil-aceto-



199143

- fenona,
alfa-bencilamino-4-terciamil-3-hidroxi-2,6-dimetil-propio-
fenona,
alfa-bencilamino-4-(3'-metilfenil-3')-3-hidroxi-2,6-di-
5. metilacetofenona,
alfa-bencilamino-4-(3'-metilfenil-3')-3-hidroxi-2,6-dime-
tilpropiofenona,
alfa-bencilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilbutiro-
fenona,
10. alfa-amino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-propiofenona,
alfa-amino-4-terciamil-3-hidroxi-2,6-dimetilpropiofenona,
2-bencilamino-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetil-
fenil)-butanol-(1),
alfa-azido-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilaceto fenona,
15. alfa-azido-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilpropiofenona,
alfa-azido-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilbutirofenona,
alfa-azido-4-terciamil-3-hidroxi-2,6-dimetilpropiofenona,
alfa-bencilamino-3-benciloxi-4-tercibutil-2,6-dimetil-ace-
tofenona,
20. alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-
metil-acetofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-
metil-propiofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-
25. metil-butirofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-
metil-isobutirofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-
metil-valerofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-
30. metil-isovalero fenona,



299143

- alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- 5. alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutirofenona,
- alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- 10. alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- 15. alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutirofenona,
- 20. alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- 25. alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-acetofenona,
- alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-propiofenona,
- alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-butirofenona,
- 30. alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-butirofenona,



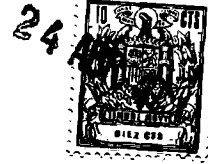
299143

- alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-acetofenona,
- alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-propiofenona,
5. alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-butirofenona,
- alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-benciloxiacetofenona,
- alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-benciloxipropiofenona,
10. alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-benciloxibutirofenona,
- alfa-metilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
15. alfa-metilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-metilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- alfa-metilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutirofenona,
20. alfa-metilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- alfa-metilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
25. alfa-etilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-etilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-etilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona,
- alfa-etilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutirofenona,
30. alfa-etilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,

299143



- alfa-etilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- 5. alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-buti-rofenona,
- alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobuti-rofenona,
- 10. alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- 15. alfa-propilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-propilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-propilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-buti-rofenona,
- 15. alfa-propilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobuti-rofenona,
- alfa-propilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- alfa-propilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- 20. alfa-isobutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-isobutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- 30. alfa-isobutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-buti-ro-



299143

- fenona,
alfa-isobutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobu-
tirofenona,
5. alfa-isobutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valero-
fenona,
alfa-isobutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isova-
lerofenona,
alfa-sec.butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-aceto-
fenona,
10. alfa-sec.butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propio-
fenona,
alfa-sec.butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiro-
fenona,
alfa-sec.butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobu-
15. tirofenona,
alfa-sec.butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valero-
fenona,
alfa-sec.butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metilisovale-
rofenona,
20. alfa-tercibutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-aceto-
fenona,
alfa-tercibutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propio-
fenona,
alfa-tercibutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiro-
25. rofenona,
alfa-tercibutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobu-
tirofenona,
alfa-tercibutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valero-
fenona,
30. alfa-tercibutilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovale-



299143

- rofenona,
- alfa-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiropfenona,
5. alfa-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutiropfenona,
- alfa-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
- alfa-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
10. alfa-(4-fenilbutil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-(4-fenilbutil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
- alfa-(4-fenilbutil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiropfenona,
15. alfa-(4-fenilbutil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutiropfenona,
- alfa-(4-fenilbutil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-valerofenona,
20. alfa-(4-fenilbutil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isovalerofenona,
- alfa-(1-fenoxipropil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona,
- alfa-(1-fenoxipropil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona,
25. alfa-(1-fenoxipropil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiropfenona,
- alfa-(1-fenoxipropil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-isobutiropfenona,
30. alfa-(1-fenoxipropil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-



289143

- valerofenona,
alfa-(1-fenoxipropil-2-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-
isovalerofenona,
alfa-metilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-acetofeno-
na,
5. alfa-metilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-propiofe-
nona,
alfa-metilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-butirofe-
nona,
10. alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-
dimetil-acetofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-
dimetil-propiofenona,
alfa-(N-bencil-N-metilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-
15. dimetil-butirofenona,
alfa-etilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-acetofe-
nona,
alfa-etilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-propio-
fenona,
20. alfa-etilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-butiro-
fenona,
alfa-(N-bencil-N-etilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-di-
metil-acetofenona,
alfa-(N-bencil-N-etilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-
25. dimetil-propiofenona,
alfa-(N-bencil-N-etilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-
dimetil-butirofenona,
alfa-isopropilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-aceto-
fenona,
30. alfa-isopropilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-



299143

- propiofenona,
alfa-isopropilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-
butirofenona,
alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-
5. 2,6-dimetil-acetofenona,
alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-
2,6-dimetil-propiofenona,
alfa-(N-bencil-N-isopropilamino)-4-tercibutil-3-hidroxi-
2,6-dimetil-butirofenona,
10. N- $\sqrt{2}$ -(3^t-benciloxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-2-
hidroxi-etil]-N-metilamina,
N- $\sqrt{2}$ -(3^t-benciloxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-2-
hidroxi-etil]-N-isopropilamina,
N- $\sqrt{1}$ -(3^t-benciloxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-1-
15. hidroxi-propil-2]-N-metilamina,
N- $\sqrt{1}$ -(3^t-benciloxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-1-
hidroxi-propil-2]-N-isopropilamina,
1-(4^t-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-
2-(isopropiliden-amino)-etano,
20. 1-(4^t-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-
2-(isopropiliden-amino)-propano, y
1-(4^t-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-
2-(isopropiliden-amino)-butano.

25. Un compuesto de la fórmula II puede transformarse
en un compuesto de la fórmula I, por ejemplo mediante
tratamiento con hidrógeno excitado catalíticamente.
Como catalizadores pueden entrar en consideración los
usuales, de preferencia catalizadores de metales nobles,
30. pero asimismo catalizadores de óxido de cobre-cro-



299143

mo, así como catalizadores de níquel y de cobalto. Los catalizadores de metales nobles pueden presentarse por ejemplo, como catalizadores de soporte, como por ejemplo paladio sobre carbono, como catalizadores de óxido o como catalizadores metálicos finamente divididos. Los catalizadores de níquel y de cobalto, se sitúan de preferencia como metales Raney, y el níquel asimismo sobre kieselgur o piedra pómez como soportes.

- 5.
10. Según la constitución de los compuestos de partida, la hidrogenación se realiza bajo condiciones normales o bajo presión elevada y/o temperatura elevada. Además la reacción se realiza de preferencia en presencia de un disolvente, como metanol, etanol, isopropanol, tercibutanol, acetato de etilo, dioxano, tetrahydrofurano, agua, un ácido mineral acuoso o lejía alcalina, con lo que sin embargo, debe considerarse la constitución de los compuestos de partida. Por consiguiente se puede trabajar fundamentalmente en zonas ácida, neutra o básica. Para tales compuestos de la fórmula II,
- 15.
20. que contiene un doble enlace $C=N$, se prefiere una reacción en medio neutro o básico. Si para la hidrogenación se coloca un compuesto de la fórmula II con nitrógeno básico, pueden utilizarse las bases libres o asimismo una sal de estas bases. Se puede hidrogenar a
25. condiciones normales, por ejemplo, el clorhidrato en agua. Si se utiliza como material de partida, por ejemplo, un compuesto de la fórmula general II con $X = O$ y $Y = CHR_1-NR_2$ -bencilo, puede realizarse la hidrogenación con paladio sobre carbono en una etapa para llegar a la etanolamina deseada. Sin embargo, también
- 30.



299143

puede desdoblarse en primer lugar solamente el radical eliminable hidrogenolíticamente (aquí el grupo bencilo) por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, separar luego del catalizador y sin

5. aislar la aminocetona hidrogenar con níquel Raney el grupo ceto para llegar al agrupo alcohol secundario. Por otra parte también se puede reducir primero el grupo ceto, por ejemplo con tetrahidridoaluminato de litio y seguidamente puede desdoblarse el radical
10. eliminable hidrogenolíticamente sin aislar el producto de reducción. Si como materia de partida se utilizan oximas (cetonas isonitrosas), se puede realizar ventajosamente una hidrogenación con níquel Raney en lejía alcalina diluida o con metales nobles en solución ácida. Las azidas se hidrogenan de preferencia con catalizadores de metal noble en solución alcohólica fuertemente ácida hasta absorción de la dosis de hidrógeno calculada, los nitrilos elevan ventajosamente el pH por encima de 7 con níquel Raney y en la zona ácida con catalizadores de metal noble.
- 15.
- 20.

Además, es utilizable en general como método de reducción, la reacción con hidrógeno naciente. Este puede producirse por ejemplo mediante tratamiento de metales con ácidos o bases, por ejemplo, de cinc con ácido o lejía alcalina o de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético. También es adecuado el sodio u otro metal alcalino en etanol, isopropanol o butanol. Además, se puede utilizar una aleación de aluminio y níquel en solución acuoso-alcalina, eventualmente bajo adición de alcohol. También es adecuada una amalgama de sodio

30.



299143

o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. En estas reacciones se trabaja de preferencia en presencia de un disolvente como metanol, ácido acético glacial, etanol, benceno, toluol o agua.

5. También se puede realizar la reacción en fase heterogénea. Por lo general no es necesaria una elaboración bajo presión. Las temperaturas de reacción utilizadas, oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado. La reacción se realiza ventajosamente mediante ebullición bajo reflujo hasta el final de la mezcla de reacción.

10. Un agente de reducción especialmente adecuado para la reducción de un compuesto nitro o de una azida, es el ácido sulfúrico que puede aplicarse en zona ácida, neutra o alcalina. Además el ácido sulfúrico no se utiliza normalmente en forma libre, sino como sulfuro o polisulfuro alcalino o amónico.

15. Los compuestos de partida de la fórmula II pueden asimismo transformarse en forma electroquímica en aminas de la fórmula I. Para eso se utiliza una solución reaccional acuoso-ácida, que eventualmente todavía contiene otro disolvente, como ácido acético glacial o alcohol. La reducción catódica se puede realizar utilizando un electrodo de plomo, de cobre, de níquel o de carbono.

20. Además, se puede utilizar como agentes de reducción, hidruros metálicos complejos, como tetrahidrido-aluminato de litio, tetrahidrido-borato de sodio o tetrahidridoborato de aluminio. Como material de partida para este método de reducción son especialmente
- 25.
- 30.



299143

adecuados los oxocompuestos de la fórmula II ($X=O$),
aminas aciladas, nitrocompuestos o azidas, nitrilos,
oximas o iminas. Las condiciones de reacción son las
usuales, se trabaja de preferencia en presencia de

5. un disolvente inerte, por ejemplo, éter, tetrahidrofuran,
metanol, eventualmente asimismo en presencia de
agua. La reacción se lleva a cabo hasta el final ventajosamente
mediante calentamiento de la mezcla reacción a la temperatura de
ebullición del disolvente utilizado.

10. La descomposición del complejo metálico formado puede efectuarse
de la manera y forma usuales, por ejemplo, con una solución acuosa
de cloruro amónico.

Para la reducción de un compuesto nitro o de una azida correspondiente
son adecuados especialmente los ditionitos alcalinos o una suspensión
alcalina de hidróxido de hierro (II). También puede ser ventajosa
en algunos casos la utilización de hidrazina o de hidrato de hidrazina
como agentes de reducción.

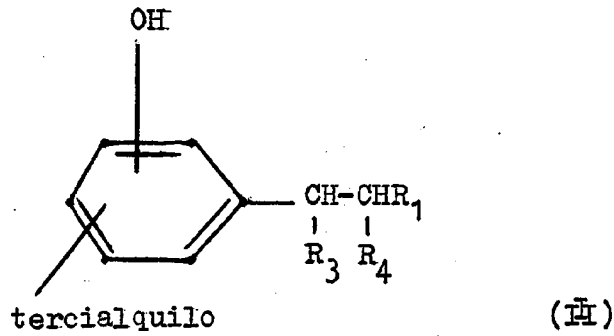
15. Pueden entrar en consideración fundamentalmente como métodos de
reducción a proporción de los cuales se eligen los materiales de partida
citados, los usuales, como se describen por ejemplo en Houben-Weyl,
"Methoden der organischen Chemie," 4ª edición, editorial Georg Thieme,
Stuttgart, 1957, Tomo 11/1, compuestos de nitrógeno II, páginas 341 a 731.

20. Además es posible transformar en un compuesto de la fórmula I,
un compuesto de la fórmula III

25. b) Además es posible transformar en un compuesto de la fórmula I,
un compuesto de la fórmula III



299143



en la que

el radical fenilo está sustituido como se indica,

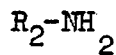
R_1 tiene la significación indicada,

R_3 significa un grupo hidroxilo y

5. R_4 significa cloro o bromo, o

R_3 y R_4 significan juntos un átomo de oxígeno,

mediante tratamiento con una amina de la fórmula



en la que

10. R_2 tiene la significación indicada,

o con un agente que cede tales aminas.



299143

Son de preferencia adecuados como compuestos de partida para el procedimiento b):

- 5. 2-cloro-1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxietano,
2-bromo-1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxietano,
2-cloro-1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxipropano,
- 10. 2-bromo-1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxipropano,
2-cloro-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxifenil)-1-hidroxietano,
2-bromo-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxifenil)-1-hidroxietano,
- 15. 2-cloro-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxifenil)-1-hidroxipropano,
2-bromo-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxifenil)-1-hidroxipropano.

- 20. Como agentes que ceden amoniaco pueden entrar en consideración, por ejemplo hexametileno tetramina, carbonato amónico, bicarbonato amónico, o carbaminato amónico. Como agentes que ceden aminas, son de citar sobre todo las sales correspondientes, por
- 25. ejemplo, los carbonatos, bicarbonatos o carbaminatos. La reacción puede efectuarse en presencia o en ausencia de un disolvente. Se puede utilizar como disolvente, por ejemplo, alcoholes alifáticos inferiores, como metanol, etanol o isopropanol, o cetonas alifáticas inferiores, como acetona o butanona, o benceno,
- 30.



299143

toluol, acetoniitrilo o mezclas de los mismos. Según la constitución de los compuestos de partida se puede trabajar en zonas de temperaturas diferentes, por ejemplo a temperatura ambiente o a temperatura de

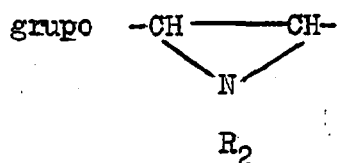
5. ebullición del disolvente a utilizar. Es posible efectuar la reacción asimismo en un exceso de la amina primaria como disolvente. Para el desarrollo más rápido de la reacción se puede trabajar bajo presión y/o a temperatura elevada, para lo cual se utiliza
10. ventajosamente el amoniaco o la amina primaria en exceso. Esta forma de trabajo es especialmente recomendable al utilizar epóxidos (fórmula III, R_3 y R_4 significan conjuntamente un átomo de oxígeno) como compuestos de partida; así se pueden elegir las
15. condiciones de reacción que se describe en Houben-Weyl, loc. cit., páginas 314-326. Si R_4 significan halógeno pueden entrar en consideración para la reacción los métodos indicados en Houben-Weyl, loc. cit., páginas 24-108. Asimismo, es posible realizar simultáneamente
20. la reducción descrita bajo a) con la aminación descrita bajo b). Por ejemplo, se puede hidrogenar los glioxales fenílicos sustituidos correspondientes o dicetonas fenilalquílicas en presencia de amoniaco o de una amina primaria, para lo cual se utilizan como
25. catalizadores, de preferencia platino, paladio o níquel Raney. Se producen los aminoalcoholes deseados. En este procedimiento se trabaja bajo las condiciones usuales (ver por ejemplo, loc. cit. páginas 646-648).
30. c) Además se pueden preparar compuestos de la fórmula I, en los que el o los grupos hidroxil y/o amino se

299143



ponen en libertad hidrolítica, alcohólica o aminolíticamente, o bien se desdobla hidrolíticamente el anillo imino en un compuesto con el sostén

5. de base de la fórmula I, que contiene en el radical fenilo y/o en las cadenas laterales, uno o bien dos grupos hidroxil alterados funcionalmente y/o que presenta su grupo amino en forma alterada funcionalmente o que posee en lugar de la agrupación $-\text{CHOH}-\text{CHNHR}_2$, el



10. Bajo grupos hidroxil alterados funcionalmente son de comprender, por ejemplo: los grupos aciloxi o los grupos éster como cloro o bromo o grupos alcoxi. Los grupos amino alterados funcionalmente, pueden por ejemplo acilarse, o asimismo presentarse como grupos de isocianato, arilsulfonilo o N-nitrosos. Los derivados de isocianato se obtienen en las reacciones de descomposición conocidas de los ácidos carboxílicos correspondientes. Los métodos de la descomposición de los ácidos carboxílicos según Hoffmann, Curtius, Lossen o Schmidt son bastante conocidos en la literatura. Las condiciones de reacción utilizadas para la preparación de los compuestos, según la invención, de la fórmula I, no divergen de las condiciones aplicadas usualmente en la literatura conocida.
20. Un caso especial es el desdoblamiento hidrolítico de los compuestos ftalimídicos, que se preparan según el método de Gabriel (ver loc. cit. páginas 80-95).



299143

En particular se puede utilizar, para el procedimiento c), de preferencia los compuestos de partida siguientes:

5. 2-amino-1-(3'-tercibutil-4'-acetoxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-etano,
- 2-amino-1-(3'-tercibutil-4'-propioniloxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propano,
- 2-amino-1-(4'-tercibutil-3'-benciloxifenil)-1-hidroxi-etano,
10. 2-amino-1-(4'-tercibutil-3'-benciloxifenil)-1-hidroxi-propano,
- 2-amino-1-(3'-acetoxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-etano,
15. 2-acetilamino-1-(3'-acetoxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-etano,
- 2-acetilamino-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-etano,
- 2-metilamino-1-(3'-tercibutil-4'-acetoxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-etano,
20. 2-etilamino-1-(3'-tercibutil-4'-acetoxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-etano,
- 2-isopropilamino-1-(3'-tercibutil-4'-acetoxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-etano,
- 2-metilamino-1-(3'-tercibutil-4'-propioniloxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propano,
25. 2-etilamino-1-(3'-tercibutil-4'-propioniloxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propano,
- 2-isopropilamino-1-(3'-tercibutil-4'-propioniloxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propano,
30. 2-metilamino-1-(3'-acetoxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetil-



299143

fenil)-1-hidroxi-etano,
2-metilamino-1-(3'-acetoxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetil-
fenil)-1-hidroxi-propano,
2-etilamino-1-(3'-acetoxi-4'-tercibutil-2',6'-dimetil-
5. fenil)-1-hidroxi-etano, y
2-isopropilamino-1-(3'-acetoxi-4'-tercibutil-2',6'-dime-
til-fenil)-1-hidroxi-etano.

10. Según el procedimiento c) se somete los compues-
tos de partida a una hidrólisis usual, con lo que se po-
nen en libertad los grupos hidroxil y/o amino. La hidró-
lisis se puede realizar en medio ácido o alcalino. De
preferencia, se trabaja en medio acuoso-alcalino a tem-
peratura de ebullición de la solución de reacción, las
15. condiciones de hidrólisis elegidas deben ser grandemente
enérgicas, cuando se trata del desdoblamiento hidrolí-
tico de los grupos éter. En este caso se trabaja, por
ejemplo, ventajosamente con una solución de ácido clorhí-
drico concentrada acuosa y la reacción se realiza a tem-
peratura elevada. Además se puede utilizar para el des-
20. doblamiento de éter, la amida sódica en amoniaco fluido,
Asimismo, se puede poner en libertad alcoholíticamente
un grupo amino acilado de una amina de la fórmula I,
tratando uno de tales compuestos con un alcohol alifá-
tico inferior en presencia de ácido clorhídrico, o bien
25. aminolíticamente, tratando el compuesto de partida en
autoclave con amoniaco o una amina, por ejemplo metil-
amina o etilamina. La amina o bien el amoniaco uti-
lizados se usan para ello simultáneamente como disol-
30. ventos y lógicamente se aplican en gran exceso. Se

299143



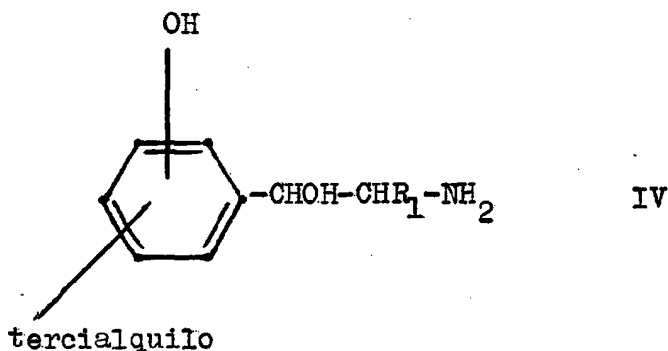
utilizan temperaturas de reacción de hasta aproximadamente 250°C. Para el desdoblamiento de acilaminas se puede trabajar, por ejemplo, según los métodos descritos en Houben-Weyl, loc. cit., páginas 926-936 y 939-948.

5.

Según el procedimiento c) también es posible desdoblar hidrolíticamente las correspondientes feniletileniminas sustituidas.

10.

d) Los compuestos de la fórmula I son asimismo obtenibles al introducir el radical R_2 mediante un procedimiento de alquilación en sí conocido, en un compuesto de la fórmula IV



en la que

el radical fenilo está sustituido como se indica y

15.

R_1 tiene la significación indicada.

Junto a esto se debe trabajar naturalmente bajo tales condiciones que se impida simultáneamente la eterificación del (de los) grupo (s) hidroxifenólico (s) y/o alcoholico (s).

299143



- Asi se pueden transformar en forma usual por ejemplo los compuestos de la formula general IV con alquilésteres, aralquilésteres o fenoxialquilésteres de ácidos orgánicos, como por ejemplo, hidrácidos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos sulfónicos orgánicos, como por ejemplo, ácido p-toluilsulfónico, o con óxido de etileno o de propileno, en los compuestos sustituidos en el nitrógeno. Además, se puede condensar con aldehidos o cetonas bajo formación de amoniacatos de aldehido o bases de Schiff y estos hidrogenarse a continuación como se indica bajo a) o tratarse con un agente de alquilación e hidrolizarse. La alquilación del grupo amino puede alcanzarse, por ejemplo, mediante condensación con benzaldehido para llegar a la base de Schiff y tratamiento del producto de condensación con haluros alquílicos, como por ejemplo cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de isopropilo. Junto a eso se forma primero la sal cuaternaria, que en la reacción subsiguiente se transforma en la amina secundaria, por ejemplo mediante tratamiento con ácidos como ácido clorhídrico. Se alcanzan asimismo los nuevos compuestos de la fórmula I, al hacer reaccionar en presencia de ácido fórmico, una amina de la fórmula general IV con un aldehido. También se puede realizar con buen resultado, la reacción de una amina de la fórmula IV con un alcohol en presencia de níquel Raney, así como su acilación y reducción subsiguiente, por ejemplo con tetrahidridoaluminato de litio, como se describe bajo a).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Completamente en general, se puede trabajar para



299143

La alquilación de las aminas primarias, según los métodos indicados en Houben-Weyl, tomo II/I, con tal de que además no se eterifique simultáneamente uno o varios de los grupos hidroxil existentes en la molécula.

5. Finalmente se puede transformar una amina secundaria de la fórmula I obtenible según la invención, mediante tratamiento con ácidos, en sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente. Para ello pueden entrar en consideración ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos. En detalle se citan, por ejemplo los siguientes:
10. ácidos minerales, como
ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico,
15. ácido sulfúrico,
ácido nítrico, o
ácido ortofosfórico, o
ácidos orgánicos, como
ácido acético,
20. ácido propiónico,
ácido L-ascórbico,
ácido succínico,
ácido cítrico,
ácido glucónico,
25. ácido láctico,
ácido metansulfónico,
ácido beta-hidroxietansulfónico,
ácido maleico,
ácido fumárico,
30. ácido tartárico,



299143

- ácido málico,
ácido benzoico,
ácido salicílico,
ácido naftalindisulfónico,
5. ácido pivalínico,
ácido etandisulfónico,
ácido p-toluoIsulfónico,
Sales ventajosas son los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos y tartratos.
10. Inversamente es naturalmente posible situar en libertad, a partir de una sal de adición de ácido de una amina secundaria de la fórmula I, la amina mediante tratamiento con una base.
15. Los compuestos preparables de acuerdo con la invención, poseen uno, o bien en caso de que R_1 signifique un grupo alquilo, dos átomos de carbono simétricos. Por consiguiente, en su síntesis se obtienen como racematos, que se dejan desdoblar, en forma de por sí conocida, en sus componentes ópticamente activos, mediante tratamiento
20. con ácidos ópticamente activos, por ejemplo ácido tartárico, ácido canforsulfónico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico. Un desdoblamiento tal, puede efectuarse en general totalmente según los métodos indicados en Houben-Weyl, loc. cit., tomo 4/2 páginas
25. 513-519. Los compuestos con R_1 = alquilo forman dos formas racémicas (forma eritro y treo). Según el procedimiento de preparación utilizado predomina una u otra de estas formas. En muchos casos se aísla en forma conveniente solamente la forma obtenida preponderantemente. En otros casos, en los que se obtienen
- 30.

299143



ambas formas, puede efectuarse su separación en forma usual, por ejemplo mediante destilación, cristalización de las bases libres o sales adecuadas, cromatografía o mediante aplicación combinada de estos métodos de separación. Asimismo, es posible desdoblar

5. primero en las antipodas ópticas, un compuesto de partida de la fórmula II, que posee solamente un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, una aminocetona, y luego reducir una o ambas de las mismas como se indica con lo que se obtiene productos finales de la fórmula I ópticamente activos.

Los nuevos compuestos preparables según la invención, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas, que permiten su aplicación en la medicina humana y veterinaria. Las propiedades farmacológicas de

15. los nuevos productos finales difieren en dependencia de su constitución. Algunos productos del procedimiento son adecuados para estabilizar la circulación. Producen efectos de larga duración e igualmente de hipertensor o bien previenen un derrumbamiento de la circulación en peligro de colapso. Otros se caracterizan por acción broncoespasmodica duradera, en cambio otros son adecuados para el tratamiento local de segmentos de piel y mucosa plétóricas o bien para aplicar como vasocon-
20. tringentes en combinación con anestésico local y otros medicamentos. Otros actúan de estimulante central (anorético, analéptico, simpaticomimético central).

Frente a las sustancias conocidas, en especial frente a otras sustancias de acción espasmolítica de la circulación y broncoespasmodica, de actuación análoga,

30.



299143

Los nuevos compuestos se caracterizan por elevada estabilidad, eficacia oral, falta de taquifilaxia, acción duradera y buen índice terapéutico.

Los nuevos compuestos pueden aplicarse en la

5. medicina humana o en veterinaria en mezcla con vehículos de medicamento usuales. Como sustancias de vehículo, pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran
10. en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidón estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones,
15. emulsiones o injertos. Para la aplicación entérica pueden utilizarse tabletas o grageas, para la aplicación tópica pomadas o cremas, que eventualmente se esterilizan o se tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización o humectantes, o sales para
20. influir en la presión osmótica o con sustancias tampón.

Los nuevos compuestos se administran de preferencia en dosificaciones entre 0,01 y 100 mg.

25. E J E M P L O 1.

137 g de alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona se disuelven en 3 litros de metanol y se hidrogena en presencia de 25 g de catalizador de paladio-carbono (5%) hasta la absorción de la dosis de hidrógeno calculada. La solución liberada del catalizador se

30.

24 ABR.



299143

evapora y el residuo (100 g) recristaliza en 700 cc de acetato de etilo. Se obtienen 78-82 g (78-82% del valor teórico) de N-1-(3'-tercibutil-4"-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propil-2-N-metil-amina de punto de fusión 170 - 171° C.

5.

Maleato, punto de fusión 182 - 183° C.

Fumarato, punto de fusión 205 - 206° C.

En forma análoga se obtienen los compuestos consignados en la tabla siguiente:

299143



Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión del clorhidrato en °C.	Material de partida
2	N- $\sqrt{1}$ -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-1-hidroxi-butyl-2 $\sqrt{7}$ -N-metil-amina	184	alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona
3	N- $\sqrt{2}$ -(4'-tercibutil-3'-hidroxifenil)-2-hidroxi-etil $\sqrt{7}$ -N-metil-amina	227-8	alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona
4	N- $\sqrt{2}$ -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-2-hidroxi-etil $\sqrt{7}$ -N-metil-amina	164-5	alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona
5	N- $\sqrt{1}$ -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-1-hidroxi-propil-2 $\sqrt{7}$ -N-etil-amina	208 - 210	alfa-(N-bencil-N-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona
6	N- $\sqrt{1}$ -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-1-hidroxi-propil-2 $\sqrt{7}$ -N-(beta-hidroxi-etil)-amina	118	alfa-(N-bencil-N-beta-hidroxi-etilamino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona

24 ABR.



299143

Los compuestos citados como material de partida, también se pueden utilizar en la hidrogenación en forma de sus sales, por ejemplo como clorhidratos y luego obtenerse directamente, según la elaboración usual, de los compuestos según la invención, las sales correspondientes, por ejemplo los clorhidratos.

- 5.
- Los materiales de partida utilizados en los ejemplos 1, 2, 4, 5 y 6, pueden prepararse como sigue: 2-metil-6-tercibutil-fenol se hace reaccionar en presenciade $AlCl_3$, con los cloruros o bien anhídridos de ácido correspondientes y mediante saponificación subsiguiente del éster fenólico se transforma en 3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona, 3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona, y 3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiropfenona, que se convierte en las alfa-bromocetonas sustituidas, en la bromación usual en cloroformo o benceno. De ello se obtiene al reaccionar con N-metil-N-bencilamina, o N-etil-N-bencilamina o bien N-bencil-N-beta-hidroxi-etilamina en benceno, las aminocetonas deseadas:
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona, clorhidrato, punto de fusión $228^{\circ} C$;
 - alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona, punto de fusión $133-135^{\circ}$;
 - alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butiropfenona, punto de fusión $110-112^{\circ}$;
 - alfa-(N-bencil-N-etil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona, clorhidrato, punto de fusión 178° ;

299143



alfa-(N-bencil-N-beta-hidroxi-etil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona, punto de fusión 113-114°.

5. La alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona utilizada en el ejemplo 3, puede prepararse de la forma siguiente:

10. Se nitra p-tercibutilacetofenona a -25° C con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado (d = 1.42) para llegar a la 4-tercibutil-3-nitro-acetofenona de punto de ebullición 136 - 140° C a 0,05 mm., que en solución metanólica, se puede hidrogenar en presencia de un catalizador de paladio-carbono para llegar a la 3-amino-4-tercibutil-acetofenona de punto de fusión 73° C (clorhidrato, punto de fusión 183 - 185° C). Con ello mediante diazoación y reducción hirviendo sobre la 4-tercibutil-3-hidroxi-acetofenona obtenida de punto de fusión 172° C se alcanza la 3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona de punto de fusión 62 - 64° C, cuya bromación conduce al alfa-bromo-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona de punto de fusión 85° C. De ello al reaccionar con N-bencil-N-metil-amina se obtiene la alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona, cuyo clorhidrato funde a 190 - 192° C.

25. E J E M P L O 7.

30. 25,5 g de clorhidrato de alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-buritofenona de punto de fusión 221-223° C se disuelven en 700 cc de metanol y se hidrogenan en presencia de 10 g de catalizador de



289143

paladio-carbono (5 %) bajo 6 atm. a 60°, hasta absorción de la dosis de hidrógeno calculada. La solución liberada del catalizador se concentra bajo presión reducida y el residuo (24,2 g = 92,5% del valor teórico) recris-

5. taliza en 250 cc de etanol absoluto. Para acelerar la cristalización se adiciona éter hasta turbidez incipiente. Se obtienen 21,2 g (83 % del valor teórico) de clorhidrato de N-I-(3^t-tercibutil-4^t-hidroxi-5^t-metilfenil)-I-hidroxi-butil-27-N-isopropilamina, de punto de fusión 205 - 207°C.

En forma análoga se obtienen los compuestos citados en la tabla siguiente.

Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión del clorhidrato en °C	Material de partida	Punto de fusión del clorhidrato en °C
8	N- <u>I</u> -(3 ^t -tercibutil-4 ^t -hidroxi-5 ^t -metilfenil)-I-hidroxi-propil- <u>27</u> -N-n-butilamina	230	alfa-n-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona	150
9	N- <u>I</u> -(3 ^t -tercibutil-4 ^t -hidroxi-5 ^t -metilfenil)-I-hidroxi-propil- <u>27</u> -N-isopropilamina	209 - 211	alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona	238

299143



Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión del clorhidrato en °C	Material de partida.	Punto de fusión del clorhidrato en °C
10	N- α -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-2-hidroxi-etil-N-(4-fenil-butil-2)-amina	184-185	alfa-N-(4-fenil-butil-2-amino)-3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-acetofenona	212-214
11	N- α -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propil- α -N-(4-fenil-butil-2)-amina	198-200	alfa-N-(4'-fenil-butil-2)-amino-3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-propiofenona	216-218
12	N- α -(4'-tercibutil-3'-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil-N-isopropil-amina	137-139	alfa-isopropil-amino-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona	236-238
13	N- α -(4'-tercibutil-3'-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil-N-(4'-fenil-butil-2)-amina	217-219	alfa-N-(4-fenil-butil-2)-amino-3'-benciloxi-4'-tercibutil-acetofenona	187-190
14.	N- α -(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-2-hidroxi-etil-N-isopropil-amina	181-182	alfa-isopropil-amino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona	219-221

299143



Las aminocetonas utilizadas como materiales de partida en los ejemplos 7 a 14, pueden obtenerse análogamente a la prescripción arriba citada, de las bromocetonas correspondientes.

5.

E J E M P L O 15.

10.

5,8-g de alfa-isopropilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona se disuelven en 60 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 3 g de níquel Raney humedecido en metanol, bajo 80 atm. y a 40 - 50°C hasta detención. El disolvente se filtra y destila.

15.

La N-1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-1-hidroxi-butil-27-N-isopropil-amina obtenida se transforma en forma usual en el clorhidrato, que funde a 210°C (4,1 g = 62% del valor teórico) tras recristalizar en etanol bajo adición de algo de éter.

E J E M P L O 16.

20.

3,0 g de alfa-n-butilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona se tratan con hidrógeno, como se describe en el ejemplo 15, y a continuación se elabora en forma análoga, se obtienen 2,2 g (67% del valor teórico) de clorhidrato de N-2-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-2-hidroxi-propil-27-N-n-butil-amina de punto de fusión 228°C (descomposición).

25.

E J E M P L O 17.

30.

Una solución de 5,3 g de alfa-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-butirofenona en 1000 cc de éter seco se cede bajo agitación y enfriamiento a 4,8 g de

299143



tetrahidridoaluminato de litio, que se encuentra en 100 cc de éter. Después de finalizar la adición, se hierve todavía durante una hora a reflujo, luego se enfría, a temperatura ambiente y se trata con éter húmedo y acto seguido con 300 cc de ácido clorhídrico al 12%. Tras la elaboración usual se obtienen 4,3 g (81% del valor teórico) de N-(1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metil-fenil)-1-hidroxibutil-2)-N-bencil-amina de punto de fusión 173 - 175° C.

10.

E J E M P L O 18.

13,6 g (0,04 moles) de alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona se disuelven en 300 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 7 g de catalizador de paladio-carbono (5%) hasta absorción de 0,04 moles de hidrógeno. Se concentra la solución liberada del catalizador bajo presión reducida y el residuo recristaliza en acetato de etilo. Se obtiene alfa-N-metil-amino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona de punto de fusión 137 - 139° C.

15.

20.

5,0 g de esta aminocetona se disuelven en 150 cc de éter seco y la solución se deja añadir gota a gota a 1,5 g de tetrahidridoaluminato de litio, que se encuentra en 20 cc de éter seco. Acto seguido se hierve a reflujo durante una hora, luego se enfría a temperatura ambiente y se trata con agua y amoníaco. Se separa la fase etérica, se extrae la fase acuosa varias veces con éter y se secan los extractos reunidos sobre sulfato sódico. Tras la evaporación del disolvente y recristalización en acetato de etilo, se obtiene la N-(1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-

25.

30.

299143



1-hidroxi-propil-27-N-metil-amina, de punto de fusión
169 - 171°C.

EJEMPLO 19.

5. 4,4 g de clorhidrato de 1-(3^t-tercibutil-4^t-propioniloxi-5^t-metilfenil)-1-hidroxi-2-metilamino-propano se disuelven en una mezcla de 45 cc de ácido acético glacial, 24 cc de ácido clorhídrico concentrado y 14 cc de agua y se calienta a reflujo durante 20 horas. La solución se concentra bajo presión reducida, se extrae con éter y se añade NaOH diluido hasta un pH de 7,5 aproximadamente. El precipitado se fija en acetato de etilo, la solución se seca sobre sulfato sódico y la N- \overline{I} -(3^t-tercibutil-4^t-hidroxi-5^t-metilfenil)-1-hidroxi-propil-27-N-metilamina obtenida tras la evaporación del disolvente recristaliza en acetato de etilo. Punto de fusión 169 - 171°C.
- 10.
- 15.

El clorhidrato de 1-(3^t-tercibutil-4^t-propioniloxi-5^t-metilfenil)-1-hidroxi-2-metilamino-propano utilizado como material de partida puede obtenerse de la forma siguiente:

20. la 3-tercibutil-4-propioniloxi-5-metil-propiofenona (punto de fusión 90°C) se transforma en la alfa-bromo-3-tercibutil-4-propioniloxi-5-metil-propiofenona, el bromarla usualmente con bromo en cloroformo. De ello se obtiene al reaccionar con N-bencil-N-metilamina, la alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-tercibutil-4-propioniloxi-5-metil-propiofenona (clorhidrato, punto de fusión 195 - 197°C), que se hidrogena con catalizador de paladio-carbono para llegar al 1-(4^t-tercibutil-4^t-
- 25.
- 20.



299143

propioniloxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-2-metilamino-
propano deseado (clorhidrato, punto de fusión 228-230°).

E J E M P L O 20.

5. 3,53 g de alfa-(N-bencil-N-metilamino)-3-terci-
amil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona se disuelven en
100 cc de etanol y se hidrogenan en presencia de 0,5 g
de catalizador de paladio-carbono (5%) a 6 atm. hasta
la absorción de la dosis de hidrógeno calculada. La so-
lución liberada del catalizador se concentra bajo presión
10. reducida y el residuo recristaliza en acetato de etilo.
Se obtiene la N-1-(3'-terciamil-4'-hidroxi-5'-metil-
fenil)-1-hidroxi-propil-27-N-metil-amina de punto de
fusión 159 - 161°C.

15. El material de partida puede prepararse analoga-
mente a la alfa-(N-bencil-N-metil-amino)-3-tercibutil-
4-hidroxi-5-metil-propiofenona arriba descrita, a par-
tir del 2-terciamil-6-metil-fenol mediante reacción de
p-bromo-cresol con alcohol terciamílico o bien ami-
20. leno en presencia de ácido sulfúrico concentrado y
acto seguido eliminación reductiva del bromo con cata-
lizador de paladio-carbono. Punto de fusión de la alfa-
(N-bencil-N-metilamino)-3-terciamil-4-hidroxi-5-metil-
propiofenona 106 - 108°C.

25. E J E M P L O 21.

30. 4,5 g de alfa-metilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-
2,6-dimetilacetofenona se disuelven en 50 cc de tetra-
hidrofurano y se gotea sin refrigeración exterior y bajo
agitación a una suspensión de 0,85 g de tetrahidridoalu-



299143

- minato de litio en 50 cc de tetrahidrofurano. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 6 horas; luego se enfría, tras descomposición sobre tetrahidrofurano húmedo se vierte sobre agua helada y se acidifica con
5. ácido sulfúrico al 16%. El producto neutro se elimina mediante agotación con éter. La fase acuosa ácida se trata con 10 g de ácido tartárico y se introduce agitando en un gran exceso de lejía de sosa concentrada, enfriada con hielo. La base se aísla mediante agotación con éter
10. y se transforma con ácido clorhídrico etérico en el clorhidrato. Al recrystalizar el clorhidrato en etanol se obtiene como primera cristalización una pequeña dosis de material de partida. Tras la concentración de las aguas madres se obtiene el clorhidrato de N-2-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-2-hidroxi-etil-7-N-metil-amina, que recrystaliza de nuevo en etanol y luego funde a 220 - 222^oC bajo descomposición. El producto no tiene en el espectro infrarrojo ninguna banda ceto.
15. El material de partida arriba citado se deja preparar de la forma siguiente: el cloruro 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencílico se transforma mediante acetilación, saponificación y bencilación del grupo hidroxifenólico en el alcohol 3-benciloxi-4-tercibutil-2,6-dimetilbencílico; este se deja oxidar con cromato tercibencílico para llegar al benzaldehido sustituido correspondiente, que luego se transforma mediante reacción con yoduro metilmagnésico y subsiguiente oxidación en la 3-benciloxi-4-tercibutil-2,6-dimetilacetofenona. Median-
25. te desbencilación hidrogenolítica y subsiguiente bromo-
- 30.



299143

5.. ción se obtiene la alfa-bromo-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona, que se hace reacción con bencilmetilamina. Mediante desbencilación hidrogenolítica se obtiene la alfa-metilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-acetofenona de punto de fusión 144 - 146°C. El clorhidrato funde bajo sinterización y coloración parda previa, a 256° C bajo descomposición.

E J E M P L O 22.

10. En forma análoga se obtiene la N-[2-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-2-hidroxi-etil]-N-etil-amina, a partir de la alfa-etilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona mediante reducción con tetrahidrídalouminato de litio. Al recrystalizar en etanol, en forma usual, el clorhidrato bruto preparado, se recupera, como en el ejemplo precedente, como primera cristalización algo de material de partida.

15. Como segunda cristalización se obtiene el producto final buscado de punto de fusión 202 - 203°C; el producto no posee en el espectro infrarrojo bandas ceto.

20.

25. El material de partida se obtiene mediante reacción de la alfa-bromo-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona con etilbencilamina y desbencilación hidrogenolítica; el clorhidrato funde a 220 - 222° C bajo sinterización y coloración parda previa.

E J E M P L O 23.

30. En forma análoga se obtiene la N-[2-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-2-hidroxi-etil]-N-isopropilamina, a partir de la alfa-isopropilamino-4-tercibutil-



299143

3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona mediante reducción con tetrahidridoaluminato de litio. Tras recristalización en etanol/éter, en forma usual, del clorhidrato bruto preparado, se obtienen cristales de punto de fusión 203°C.

5.

El material de partida se obtiene mediante reacción de alfa-bromo-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona con isopropilbencilamina y desbencilación hidrogenolítica.

10.

E J E M P L O 24.

5,5 g de 1-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-propil-2-amina y 1,3 g de acetona se hierven a reflujo durante 2 horas en ^{75 cc de} toluol. Después de este tiempo, se adicionan nuevamente 1,3 g de acetona y la mezcla se sierva otras 3 horas. En el separador de agua se recoge algo de agua. El toluol se destila en vacío y el residuo se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente con 1 g de óxido de platino en 150 cc de metanol. El catalizador se filtra, la solución se concentra y el residuo se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico étereo. Tras recristalización en alcohol/éter, se obtienen 3,5 g de clorhidrato de N-1-(4'-tercibutil-3'-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxipropil-27-N-isopropilamina, de punto de fusión 227-229° (descomposición).

15.

20.

25.

El material de partida se prepara mediante reducción de 3'-benciloxi-4-tercibutil-2,6-dimetilbenzaldehído con bromuro etilmagnésico, oxidación del ácido crómico para llegar a la cetona, desbencilación hidrogeno-

30.



299143

lítica, bromación y reacción con bencilamina para llegar a la alfa-bencilaminopropiofenona sustituida, de nuevo desbencilación hidrogenolítica y a continuación hidrogenación con níquel Raney. El clorhidrato funde a

5.

E J E M P L O 25.

3,47 g de clorhidrato de omega-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona se disuelven en 100 cc de metanol y se hidrogena bajo condiciones normales en presencia de 2 g de catalizador de paladio-carbono (5%) hasta su paro. La solución liberada del catalizador se evapora bajo presión reducida y se lleva a cristalización el residuo mediante disolución en un poco de alcohol absoluto y tratamiento con éter. Se obtienen 2,0 g de clorhidrato de 2-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-2-hidroxi-etilamina de punto de fusión 195°C.

10.

15.

20.

25.

El clorhidrato de omega-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona utilizado como material de partida, puede obtenerse de la forma siguiente:

2-metil-6-tercibutilfenol se transforma en 3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona (punto de fusión 123-125°C), con $AlCl_3$, con cloruro de acetilo o anhídrido acético y acto seguido saponificación del éster fenólico (punto de ebullición 125-130°C a 0,05 mm.), la cual se convierte mediante la bromación usual con bromo en cloroformo o en benceno en la omega-bromo-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metilacetofenona (punto de fusión 95-97°C.)

30.

De esto se obtiene el reactivo con bencilamina en



299143

benceno, la omega-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona deseada, que se transforma en forma usual en el clorhidrato de punto de fusión 240°C.

E J E M P L O 26.

5.

3,6 g de clorhidrato de omega-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metilpropiofenona se disuelven en 50 cc de alcohol absoluto y se hidrogena a 60° bajo 6 atmosferas hasta absorción de la dosis de hidrógeno calculada. Se filtra del catalizador, lo filtrado se evapora y cristaliza el residuo en alcohol absoluto. Se obtienen 1,9 g de clorhidrato de 1-(3^t-tercibutil-4^t-hidroxi-5^t-metilfenil)-1-hidroxi-2-amino-propano de punto de fusión 210°C.

10.

15.

El clorhidrato de omega-bencilamino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona punto de fusión 208-210°C, utilizada como material de partida, puede prepararse en forma análoga a partir de la 3-tercibutil-4-propioniloxi-5-metil-propiofenona (punto de fusión 90°C).

20.

E J E M P L O 27.

El clorhidrato de alfa-amino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilacetofenona se hidrogena hasta su paro a unos 65°C y 100 atmósferas, en 55 cc de metanol con 10 g de níquel Raney. El catalizador se succiona, el metanol se destila y el residuo recristaliza en alcohol-éter. Se obtienen 4,5 g de clorhidrato de 2-(4^t-tercibutil-3^t-hidroxi-2^t,6^t-dimetilfenil)-2-hidroxietilamina de punto de fusión 217-218°C.

25.

30.

El material de partida arriba citado se obtiene



299143

a partir de la 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilpropiofenona mediante bromación en cloroformo, reacción de la bromocetona con bencilamina, transformación en el clorhidrato y eliminación del radical de bencilo mediante hidrogenación con paladio-carbono en metanol; recristalizado en alcohol isopropílico funde a 228-229°C.

5.

E J E M P L O 28.

10.

3,76 g de clorhidrato de alfa-bencilamino-4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetilpropiofenona se hidrogenan a 6 atmósferas y unos 60°C, con 3 g de paladio-carbono al 5% en 200 cc de metanol. Luego se filtra, se concentra y el residuo se hidrogena nuevamente a unas 100 atmósferas y 100°C con 5 g de níquel Raney. Con la primera etapa de hidrogenación se alcanza la desbencilación, y con la segunda la reducción del grupo ceto. Tras filtración y concentración se aísla primero lo acilado mediante extracción, y luego de la solución alcalinizada con éter se aísla el producto neutro o bien la porción básica.

15.

20.

La porción básica se transforma en el clorhidrato y se lleva a cristalización con acetato de etilo. Se obtienen 1,2 g de clorhidrato de 1-(4^t-tercibutil-3^t-hidroxi-2',6'-dimetilfenil)-1-hidroxi-2-amino-propano de punto de fusión 232-233°C (descomposición).

25.

El material de partida se obtiene a partir de la 4-tercibutil-3-hidroxi-2,6-dimetil-propiofenona mediante bromación y reacción con bencilamina; en alcohol-éter, cristales de punto de fusión 187-188°C.

E J E M P L O 29.

30.

10 g de alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-hidroxi-5-



299143

5. -metil-propiofenona se disuelven en 150 cc de éter seco y se añaden gota a gota bajo fuerte agitación a una suspensión de 3,9 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter seco. Acto seguido se calienta a reflujo durante dos horas, se enfría luego a temperatura ambiente y se disuelve primero con éter húmedo y luego con agua. El éter se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con el mismo disolvente. Los extractos de éter reunidos se secan sobre sulfato sódico y se concentran.
10. La base obtenida se transforma en forma usual en el clorhidrato de 1-(3'-tercibutil-3'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-2-amino-propano de punto de fusión 210° C.
15. La alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona utilizada como material de partida puede prepararse de la forma siguiente:
20. En la solución calentada hasta ebullición, de 39 g de 3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona en 500 cc de éter se hacen pasar simultáneamente una corriente de ácido clorhídrico seco y nitrito de metilo, que se obtiene a partir de una solución de 14,5 g de nitrito sódico al 95% en 9 cc de metanol y 8,5 cc de agua mediante adición de ácido sulfúrico semiconcentrado. La mezcla enfriada a temperatura ambiente se extrae 6 veces con 25 cc cada vez de lejía de sosa al 10%, el extracto alcalino se vierte sobre 50 g de hielo y 35 cc de ácido clorhídrico concentrado y el producto reaccional que precipita se fija en éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. Se obtienen 37 g brutos y de esto mediante
- 25.
- 30.



299143

recristalización en 100 cc de acétato de etilo y 50 cc de éter de petróleo (punto de ebullición 50-70°C) se obtienen 19 g de alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-

5.

hidroxi-5-metil-propiofenona pura de punto de fusión 163-165°C.

E J E M P L O 30.

4,98 g de alfa-isonitroso-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona se disuelven en 200 cc de lejía de sosa 2m y se hidrogena hasta el paro, bajo 6 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente, bajo adición de 4 g de níquel Raney húmedo de agua y 130 cc de agua. Se evapora la solución liberada del catalizador a unos 80 cc, se regula a un pH de 7,5 mediante adición de ácido clorhídrico 2m, y se fija la base en éter. Tras el secado y la evaporación del disolvente se obtienen 3,0 g de 1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-2-amino-propano, que puede transformarse en forma usual, en el clorhidrato de 210°C de punto de fusión.

10.

15.

20.

E J E M P L O 31.

8,2 g de omega-azida-(3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil)-acetofenona se disuelven en 200 cc de metanol y se hidrogena hasta el paro bajo 6 atmósfera de hidrógeno a 60°C, bajo medición y enjuagado circulante en presencia de 5 g de catalizador paladio-carbono (5%) y 5 cc de ácido clorhídrico concentrado (d 1,19). Se evapora la solución liberada del catalizador bajo presión reducida, el jarabe se disuelve

25.

30.



299143

en 20 cc de alcohol absoluto y la solución setrata con éter hasta inicial la turbidez. Se obtienen 4,8 g de clorhidrato de 2-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-2-hidroxi-etilamina de punto de fusión 195-197° C.

5.

Si la hidrogenación se interrumpe tras fijación de un mol de hidrógeno, puede aislarse como producto intermedio el clorhidrato de omega-amino-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-acetofenona de punto de fusión 255-256° C.

10.

La omega-azido-(3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil)-acetofenona utilizada como material de partida, puede obtenerse de la forma siguiente:

La solución de 30 g de omega-bromo-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metilacetofenona de punto de fusión 95 - 97° C en 90 cc de alcohol absoluto se trata con una solución de 6,6 g de azida sódica en 30 cc de agua y se deja durante la noche a temperatura ambiente. La azida recristalizada se succiona y recristaliza en acetato de etilo y éter de petróleo. Punto de fusión 107 - 109° C.

15.

20.

Puede obtenerse en forma análoga la alfa-azido-3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona de punto de fusión 69 - 72° C.

EJEMPLO 32.

25.

5,05 g de omega-azido-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona se hidrogenan y elaboran en forma análoga al ejemplo 7. Se obtiene el clorhidrato de 2-(4'-tercibutil-3-hidroxifenil)-2-hidroxietilamina de punto de fusión 210 - 212°C (alcohol/éter).

30.

El material de partida puede prepararse de



299143

la forma siguiente:

p-tercibutil-acetofenona se nitra a -25°C con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado ($d = 1,42$) para llegar a la

5. 4-tercibutil-3-nitro-acetofenona (punto de ebullición $136 - 140^{\circ}\text{C}$ a $0,05$ mm de Hg), que puede hidrogenarse en solución metanólica en presencia de catalizador de paladio-carbono para llegar a la 3-amino-4-tercibutil-acetofenona. De la 4-tercibutil-3-hidroxi-acetofenona
10. de ello obtenida de punto de fusión 127°C , se alcanza, mediante diazoación y concentración la 3-benciloxi-4-tercibutilacetofenona, cuya bromación conduce a la omega-bromo-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona, que, mediante bencilamida, se transforma en la omega-
15. azido-3-benciloxi-4-tercibutil-acetofenona de punto de fusión 87°C .

E J E M P L O 33.

20. 30,1 g de I-(3^t-tercibutil-4^t-hidroxi-5^t-metilfenil)-2-bromo-propan-1-ol y 50 g de metilamina se agitan en un autoclave durante 8 horas a temperatura ambiente y acto seguido durante 10 horas a 110°C . Se enfría, se deja escapar la metilamina excedente y se trata el residuo con ácido clorhídrico diluido
25. (10%) hasta reacción ácido congo. Se filtra de unas trazas no disueltas, se extrae con éter, y la fase acuosa hecha alcalina con lejía de sosa se agota con acetato de etilo. La N-1-(3^t-tercibutil-4^t-hidroxi-5^t-metilfenil)-1-hidroxi-propil-2-N-metilamina bruta que permanece,
30. tras el secado y saponificación del disolvente, funde

299143



a 164 - 168° tras una recristalización en acetato de etilo; y tras otra recristalización a 168 - 171° C.

5. El I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-2-bromo-propan-1-ol utilizado como material de partida, puede prepararse de la forma siguiente:

3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-propiofenona se hidrogena catalíticamente en presencia de paladio-carbono para llegar al 3-tercibutil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-etil-carbinol, que puede deshidratarse con ácido oxálico para llegar al I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-propen-1. En la olefina se adiciona hipobromito para llegar al I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-2-bromo-propan-1-ol.

10.

En forma análoga se obtienen, al utilizar las aminas correspondientes, los compuestos siguientes:

15.

N- \int I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propil-2 \int -N-isopropilamina,

N- \int I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propil-2 \int -N- \int 2"-feniletill \int -amina.

20.

E J E M P L O 34.

44,2 g de óxido de alfa-(3-tercibutil-4-hidroxi-5-metilfenil)-propileno se disuelven en 500 cc de una solución alcoholica al 15% de metilamina y se agita durante 8 horas en el autoclave a 120 - 130° C. Tras el enfriado se evapora la metilamina excedente y el disolvente, se acidifica el residuo viscoso con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase acuosa se hace alcalina a continuación con lejía de

25.

30.



199143

sosa y se extrae con acetato de etilo. De la mezcla obtenida, tras secado y evaporación, se produce la N-I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propil-27-N-metilamina de punto de fusión 168 - 170° C, mediante cristalización en acetato de etilo.

5.

El óxido de alfa-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-propileno utilizado como material de partida, puede obtenerse a partir del 1-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-2-bromo-propan-1-ol, por ejemplo mediante tratamiento con lejía de sosa.

10.

E J E M P L O 35.

Se disuelven 8,5 g de I-(3'-tercibutil-4'-propioniloxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-2-metilamino-propano y 0,5 g de metilato sódico en 100 cc de etanol y la solución se calienta a reflujo durante 48 horas. A continuación se evapora hasta sequedad, se trata el residuo con 80 cc de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución se seca sobre sulfato sódico y la base obtenida tras la evaporación del disolvente, recristaliza en acetato de etilo. La N-I-(3'-tercibutil-4'-hidroxi-5'-metilfenil)-1-hidroxi-propil-27-N-metilamina obtenida, funde a 168 - 170° C.

15.

20.

= . . . =

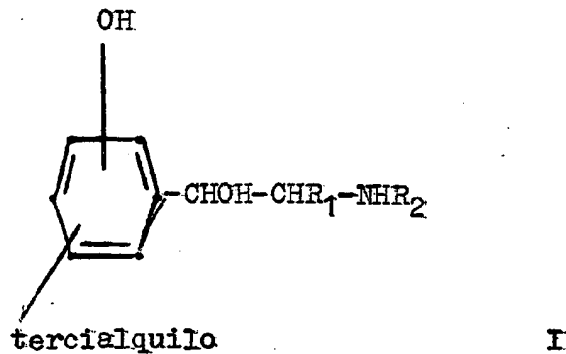


299143

NOTA

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes alemanas núms. M 56 597 IVb/12qu del 25 Abril de 1.963, y 5. núm. M 56 960 IVb/12qu del 25 de Mayo de 1.963, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de 1-hidroxi-2-amino-1-fenilalcanos de la fórmula I



10. cuyo radical fenilo está sustituido mediante un grupo hidroxil y mediante un grupo alquilo terciario con 4 a 6 átomos de carbono y eventualmente una o dos veces mediante un grupo metilo o etilo, y en donde

24 ABR.



299143

R₁ significa hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y

R₂ significa hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo con 2 ó 3 átomos de carbono, un grupo fenoxialquilo con 7 a 11 átomos de carbono o un grupo aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono, que puede estar sustituido en el núcleo aromático mediante 1 a 3 grupos hidroxil y/o metoxil y/o etoxil o un grupo metilendioxil,

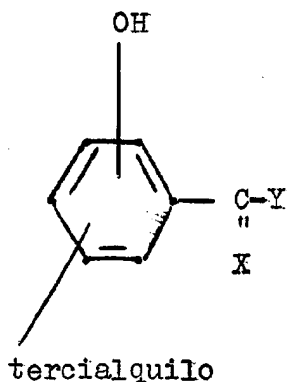
5.

10.

así como de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque en forma de por sí conocida,

a) Se trata con agentes reductores un compuesto de la fórmula II

15.



II

en la que

299143



el radical de fenilo está sustituido como se indica

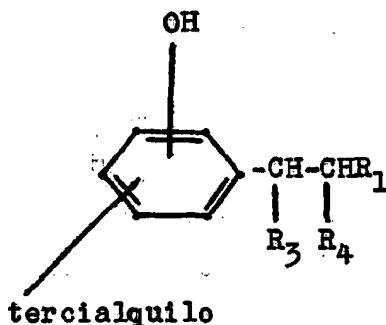
X significa O ó H,OH y

Y significa $-CHR_1-NHR_2$ o un radical transformable por reducción en este grupo,

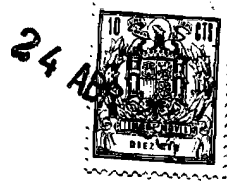
R_1 y R_2 que tienen la significación indicada y adicionalmente pueden estar presentes en lugar de átomos de hidrógeno radicales eliminables hidrogenolíticamente, pero en donde pueden además significar simultáneamente X H,OH y Y $-CHR_1-NHR_2$ solo cuando está presente por lo menos un radical eliminable hidrogenolíticamente,

o

b) porque un compuesto de la fórmula III



III



299143

en la que

el radical de fenilo está sustituido como se indica,

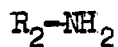
R_1 tiene la significación indicada,

5. R_3 significa un grupo hidroxilo, y

R_4 significa cloro o bromo, o

R_3 y R_4 significan juntos un átomo de oxígeno,

se trata con una amina de la fórmula



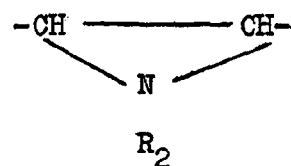
10. en la que

R_2 tiene la significación indicada,

o con un agente que cede tales aminas,

o

15. c) porque en un compuesto con la estructura de base de la fórmula I, que contiene en el radical fenilo y/o en la cadena lateral, uno o bien dos grupos hidroxilo alterados funcionalmente y/o presenta su grupo amino en forma alterada funcionalmente o que posee en lugar de la agrupación $-CHOH-CHNHR_2$ el grupo



20.

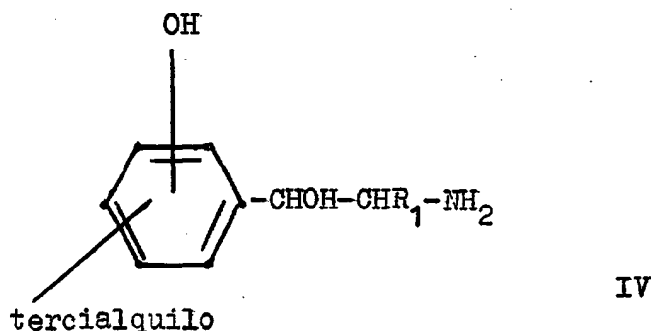
299143



se ponen en libertad hidrolítica, alcohólica o aminolíticamente los grupos hidroxilo y/o amino, o bien se desdobla hidrolíticamente el anillo imino,

o

5. d) porque en un compuesto de la fórmula IV



en la que

el radical de fenilo está sustituido en la forma indicada, y

R_1 tiene la significación indicada,

10. se introduce el radical R_2 según un procedimiento de alquilación en sí conocido,

y porque se transforma eventualmente un compuesto de la fórmula I, mediante tratamiento con un ácido, en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente, o

15. bien se pone en libertad una base de la fórmula I, a partir de su sal de adición de ácido.

299143



2. Procedimiento, según lo definido en la reivindicación I, caracterizado porque como material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula II o III o con la estructura de base de la fórmula I, en el que el radical de fenilo está sustituido por un grupo hidroxilo y por lo menos dos grupos alquilo.

5.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado, porque como material de partida, se utiliza un compuesto de la fórmula II o III o con la estructura de base de la fórmula I, en el que el radical de fenilo está sustituido en posición 4 mediante un grupo hidroxilo, en posición 3 mediante un grupo terciobutilo y en posición 5 mediante un grupo metilo.

10.

4. Procedimiento para la preparación de 1-hidroxi-2-amino-1-fenilalcanos.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 59 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 ABP 1964

E. MERCK, A.G.

P. S.
JAIME ISERN

F. P.
[Handwritten signature]