



PATENTE DE INVENCION

Ref: O.Z. 330.

3 00823

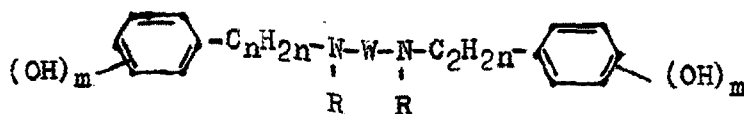
## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados bis-alcanolamínicos".

*Solicitante:* OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, entidad austriaca, residente en St. Peter 224, Linz/Danau, Austria.

Es sabido que los derivados bis-fenilalquiloamínicos de fórmula





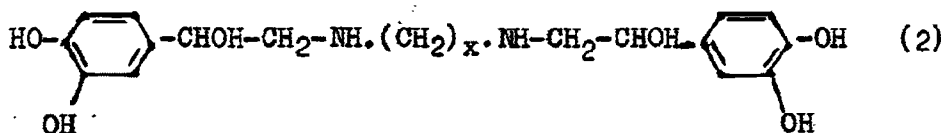
00823

donde m significa el número 2 ó 3, n un número de 1 hasta 6, R hidrógeno o un resto de alquilo bajo y W entre otros, un resto polimetilénico, muestran un efecto de duración relativamente largo sobre la presión sanguínea, parte en sentido hipertensivo, parte en sentido hipotensivo y se recomiendan para el tratamiento de estados de presión sanguínea anormal en el ser humano.

5.

Sorprendentemente se ha demostrado ahora que los nuevos compuestos de fórmula general I.

10.



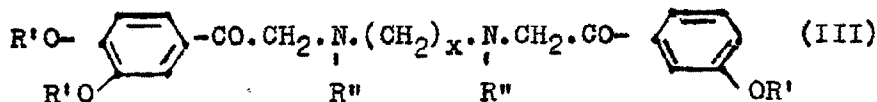
donde x significa un número entero de 4 hasta 12, ó sus sales, con toxicidad similar poseen un efecto broncolítico considerablemente más fuerte que los compuestos conocidos, siendo una dosis 5 - 10  $\mu$  suficiente para lograr un efecto terapéutico en el hombre.

15.

Debido a su buena resorcpción se pueden administrar los compuestos de la fórmula I también por vía oral, lo que se ha de considerar como muy ventajoso.

20.

El procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I se caracteriza porque los derivados bis-alcanonamínicos de fórmula general II.





300823

donde R' y R'', que pueden tener un significado igual o distinto, significan un átomo de hidrógeno, un resto hidrógenolíticamente dissociable, tal como un resto bencílico o un resto acílico y x es como arriba definido,

5. se reducen al bisalcanol y los restos R' y R'' en caso dado aún existentes con significado distinto a hidrógeno se disocian por hidrogenólisis o saponificación o reesterización.

La reducción se puede efectuar según los métodos usuales para la obtención de alcanolaminas fenlicas.

10. Lo que mejor se ha acrefitado es una hidratación catalítica, habiéndose obtenido los mejores resultados con carbón palladio como catalizador. Como disolventes para la hidratación se recomiendan los alcoholes alifáticos

15. bajos, tal como metanol, en caso dado en mezcla con agua.

Si pareciese necesaria la protección de los grupos OH fenólicos y de los dos grupos amínicos secundarios, entonces esto se efectúa convenientemente bien

20. con ayuda de un resto hidrogenolíticamente dissociable, tal como del resto bencílico, ó bien con ayuda de restos acílicos, dándose, por razones económicas, preferencia al resto acetílico y al resto carboetóxi. La disociación de restos hidrogenolíticamente dissociables

25. se efectúa en muchos casos simultáneamente con la hidratación del alcanól al alcanol. Cuando esto no sea el caso se han de retirar tales restos mediante una ulterior hidratación. Los grupos acílicos existentes en el producto de hidratación se pueden disociar mediante

30. métodos conocidos, bien por reesterización con metanol

300823



y ácido clorhídrico; o por hidrólisis.

Los compuestos de la fórmula I, así obtenidos, se pueden transformar en la forma usual en las sales que representan la forma de aplicación farmacéutica

5. preferente. Como tales sales son de mencionar por ej. los bromuros, cloruros, sulfatos, ciclohexilsulfamatos o tartratos. Los compuestos se pueden administrar por ejemplo en gotas, soluciones de inyección, tabletas o grageas.

10. Como los compuestos de la fórmula general I poseen dos átomos de carbono ópticamente activos, iguales, existe una forma racémica y mesofórmica. El racemato se puede separar en la forma usual, por ej. a través de las sales de ácidos ópticamente activos, en los antípodos ópticos.

15. Los compuestos de la fórmula II empleados como material de partida se pueden obtener por reacción de moléculas de 3,4-dioxi-w-cloroacetofenona, que en caso dado puede tener protegidos los grupos OH, con diaminas polimetilénicas, en las cuales en los grupos amínicos cada vez un átomo de hidrógeno está protegido por un resto fácilmente dissociable. El halógeno-hidrógeno que aquí se forma se recoge por una molécula de diamina polimetilénica existente en exceso.

25. EJEMPLO 1

30. 1,8 g de diclorohidrato de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo $\int$ -tetrametilenodiamina, se hidratan a 42°C con hidrógeno bajo presión normal en una mezcla de 100 ml de metanol y 20 ml de agua agitando fuertemente mediante 0,6 g de carbón de palladio (al 10%).

30082



5. La substancia empleada se disuelve totalmente solo en el transcurso de la hidratación. Después de 3 horas se ha recibido la cantidad de hidrógeno teóricamente a esperar y la hidratación se para. El carbón palladio se aspira, la solución se evapora y el residuo se hace cristalizar con éter abs. Después de aspirar se lava con éter abs. Se obtienen 1,5 g de diclorohidrato de N,N'-bis- $\left[ 2-(3',4'\text{-dihidroxifenilo})\text{-}2\text{-hidroxietilo} \right]$ -tetrametileno-diamina, con un P.F. de 187-188°C, que son 82,5 % de la teoría.

10.

La obtención del diclorohidrato N,N'-bis- $\left[ 2-(3',4'\text{-dihidroxifenilo})\text{-}2\text{-oxoetilo} \right]$ -tetrametilenodiamina, empleado como material de partida, se logra de la manera siguiente:

15.

Se prepara primeramente el correspondiente compuesto N,N'-dibencílico hirviendo largamente (10 horas) 2 mol de cloroacetopirocatequina con 2 mol de diamina N,N'-dibencilotetrametilénica en acetona hirviendo, precipitándose y separando aproximadamente la cantidad teórica de diamina N,N'-dibencilo-tetrametilénica como diclorohidrato de la solución acetónica. La solución acetónica contiene la diamina N,N'-dibencilo-N,N'-bis- $\left[ 2-(3',4'\text{-dihidroxifenilo})\text{-}2\text{-oxoetilo} \right]$ -tetrametilénica.

20.

Los restos bencílicos se separan entonces por hidratación del producto en bruto en solución metanólica a un pH de aprox. 1, con lo que el diclorohidrato de la diamina N,N'-bis- $\left[ 2-(3',4'\text{-dihidroxifenilo})\text{-}2\text{-oxoetilo} \right]$ -tetrametilénica cae sobre el catalizador (carbón de palladio, al 10%) en un rendimiento del 50 % y mediante

25.

hervor con agua y recristalización en frío se obtiene

30.



300823

puro.

La sustancia se seca a 80°C en vacío. P.F. a partir de 245°C descomposición. En forma análoga se obtienen:

5. Por hidratación de N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo- $\gamma$ -octametilendiamina-diclorohidrato el diclorohidrato de la diamina N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo- $\gamma$ -octametilénica del P.F. 211-212°C.

10. Por hidratación de N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo- $\gamma$ -decametilendiamina-diclorohidrato el diclorohidrato de la diamina N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo- $\gamma$ -decametilénica del P.F. 184°C.

15. EJEMPLO 2

5 g de N,N'-dibencilo-N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo- $\gamma$ -hexametilendiamina-diclorohidrato como monohidrato se hidratan en una mezcla de 270 ml de metanol y 50 ml de agua a 45°C agitando fuertemente mediante 2,0 g de carbón de palladio (10%) a presión normal. Después de unas 4 horas se ha recibido la cantidad teórica (4 mol de hidrógeno por 1 mol de sustancia) de hidrógeno para la dosiciación de los dos restos bencílicos y la reducción de los dos grupos carbonílicos a grupos carbinólicos y la hidratación se para. Después de separar el catalizador se evapora hasta secar, el residuo se frota con acetona, el cristalizado formado se aspira y se lava con acetona. Rendimiento en diclorohidrato de amina N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo- $\gamma$ -hexametilénica 3,3 g, lo

20.

25.

30.



que corresponde al 92 % de la teoría. Disolviendo y precipitando de una mezcla de metanol-éter se obtienen 2,8 g con un P.F. de 197,5-198°C.

5. El monohidrato del diclorohidrato de diamina N,N'-dibencilo-N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo $\int$ -hexametilénica empleado como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

10. 2 mol de cloroacetopirocatequina se disuelven en 2000 ml de acetona y con 2 mol de diamina N,N'-dibencilohexametilénica se hierve durante 12 horas hasta hervir, precipitándose casi la cantidad teórica de diclorohidrato de diamina N,N'-dibencilohexametilénica, que se aspira después de enfriar. El filtrado se mezcla con 15. 1,5 veces la cantidad en volumen de ácido clorhídrico 1:1, precipitándose aprox. el 66 % de la cantidad teóricamente posible de diclorohidrato en bruto de la diamina N,N'-dibencilo-N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo $\int$ -hexametilénica. El producto se limpia mediante recristalización de agua bajo adición de carbón 20. mineral. La sustancia contiene después de secar a temperatura ambiente un agua de cristal. P.F. 206-209,5°C.

En forma análoga se obtiene también el dibromohidrato de la diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxietilo $\int$ -hexametilénica del P.F. 183-185°C.

25. De estas sales se puede separar mediante adición de la cantidad equivalente de lejía la diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4',-dehidroxifenilo)-2-hidroxietilo $\int$ -hexametilénica libre. Esta posee un punto de fusión de 162-165°C y contiene medio mol de agua de cristal.

30. Mediante reacción de la base con cantidad equiva-



300823

lente de ácido sulfúrico en solución alcohólica se obtiene el sulfato de la diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo $\int$ -hexametilénica del P.F. 222-228°C.

5.

EJEMPLO 3

3 g de diclorohidrato de diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo $\int$ -dodecametilénica se hidratan en 140 ml de metanol con 1,5 g de carbón de palladio (10 %) hasta terminar la recepción de hidrógeno a presión normal. Después de retirar el carbón de palladio se evapora el filtrado hasta secar y se frota con éter abs. Rendimiento en diclorohidrato de diamina N,N'- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo $\int$ -dodecametilénica 2,6 g lo que corresponde al 86 % de la teoría; P.F. 142-144,5°C. Disuelto y precipitado de etanol-acetona sube el punto de fusión de producto de análisis puro a 146-147,5°C.

10.

15.

20.

La obtención del diclorohidrato de la diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-oxoetilo $\int$ -dodecametilénica empleada como material de partida se efectúa en la forma descrita en el ejemplo 1. Posee un P.F. de 216-220°C (descomposición).

En forma análoga se obtienen:

25.

Por hidratación de diclorohidrato de diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo $\int$ -heptametilénica del P.F. 238°C el diclorohidrato de la diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo $\int$ -heptametilénica como polvo amorfo.

30.

Por hidratación de diclorohidrato de diamina N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-oxoetilo $\int$ -pentametilé-

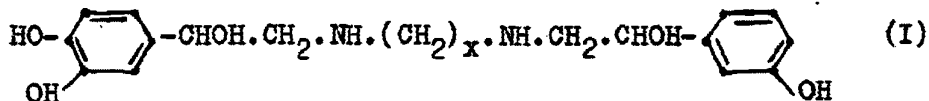
300823



nica del P.F. 250°C el diclorohidrato de la diamina N,N'-bis-[-2-(3',4'-dihidroxifenilo)-2-hidroxi-etilo]-pentametilénica como polvo amorfo.

NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.
10. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Austria con fecha 11 de junio de 1963, nº A 4678/63, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS BIS-ALCANOLAMINICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.-"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados bis-alcanolamínicos" de fórmula general I
- 20.



donde x significa un número entero de 4 - 12, y de sus sales, caracterizado, porque los derivados bis-alcanolamínicos de fórmula general II

