



PATENTE DE INVENCION

=====

Br. 293.

322841

## Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados  
del 3,4 -dihidroxifenilpropano"

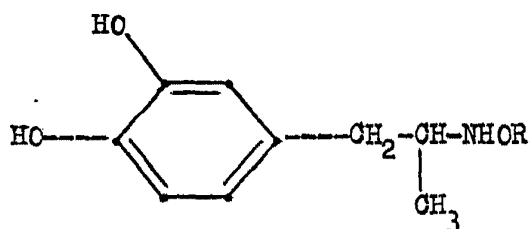
---

*Solicitante:* LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente  
en: Vía Roberto Lepetit, 8, MILAN, Italia.

=====

Este invento se refiere a nuevos agentes hipertensores. Más especialmente, los compuestos con los que el invento se relaciona, son derivados del 3,4 -dihidroxifenilpropano, de la fórmula:

5.



10.

en la que R representa hidrógeno ó un grupo alquilo



inferior de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, y sus sales de adición con ácidos alifáticos, mono- y dicarboxílicos.

- Los compuestos de este invento acusan un grado muy elevado de actividad hipertensora, que es superior a la de agentes bien conocidos y de gran uso en terapéutica.
- 5.

- La Tabla siguiente proporciona una comparación del aumento en la presión arterial producido por algunos ejemplos de esta clase y el alcohol p-hidroxi- -(metilaminometil)-bencílico, a dosis intravenosas de 0,5 y 1 mg/kg, en gatos, anestesiados con "cloralosa uretano"
- 10.

	<u>Compuesto</u> <u>(fórmula genérica)</u>	<u>Dosis,</u> <u>mg/kg</u>	<u>% de aumento</u> <u>en la presión</u> <u>(mm de mercurio)</u>	<u>Duración</u> <u>del efecto,</u> <u>en minutos</u>
	R=			
15.	H	0,5	41	10
		1	72	13
	CH <sub>3</sub>	0,5	28	9
		1	42	10
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,5	20	8
		1	40	10
20.	Alcohol p-hidroxi- -(metilaminometil) -bencílico	0,5	12	4.5
		1	34	5

Se observaron resultados más evidentes aún, en experimentos con ratas, registrando el porcentaje de aumento de la presión ó tensión, medida en la cola, 10 minutos después de la administración intraperitoneal de 10 mg/kg.

- 3 - 322841



Las cifras halladas son las siguientes:

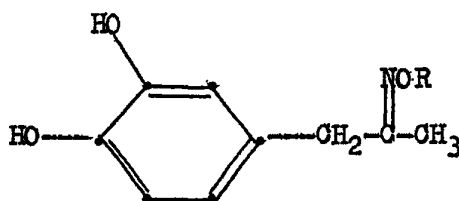
Compuesto R=	% de aumento en la presión (mm de mercurio)
H	49.1
5. CH <sub>3</sub>	38.6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	35.5
Alcohol p-hidroxi- -(metila minometil)-bencílico	11.0

10. La toxicidad aguda en ratas y ratones fué razona-  
blemente reducida y en ningún caso superior a la del alco-  
hol p-hidroxi- -(metilaminometil)-bencílico.

15. Para fines terapéuticos, los compuestos se admi-  
nistran mejor en forma de sus sales con ácidos alifáticos,  
mono- y dicarboxílicos. A este respecto, los ácidos oxálico,  
malónico y succínico proporcionan sales especialmente  
adecuadas para fines de administración.

El procedimiento para preparar los nuevos agentes  
hipertensores, consiste en someter una oxima de 3,4-dihidro-  
xibencil-metil cetona de la fórmula general:

20.



25. -en la que R tiene el significado anterior- a hidrogenación  
a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, en una  
solución de cloruro de hidrógeno en un alcohol alifático in-  
ferior acuoso, utilizando óxido de platino como catalizador.

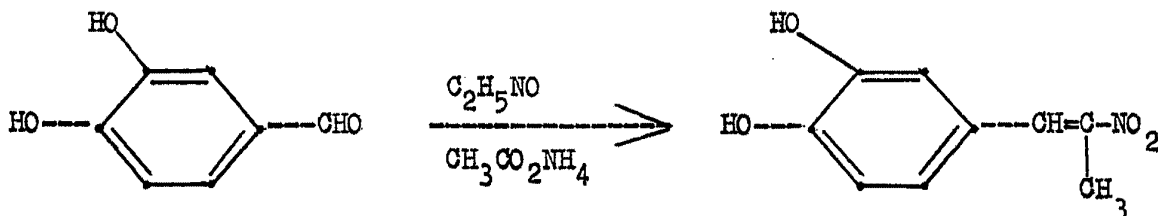
30. La oxima de cetona, de partida, puede prepararse,  
a su vez, de distintos modos. Por ejemplo, la 3,4-dihidroxi-  
bencil-metil-cetona, puede convertirse en la oxima por proce

10 FEB 1966

dimientos convencionales, tales como el tratamiento con hidroxilamina ó una hidroxilamina substituída  $\text{NH}_2\text{OR}$ .

Como variante, puede condensarse protocatecaldehído con nitroetano, en presencia de acetato amónico, para obtener

5. 3,4-dihidroxi-1-(2-nitro-2-propenil)-benceno:



10. compuesto que luego se hidrogena, para dar la oxima. Para mejor aclaración, los Ejemplos incluyen también la preparación de las oximas de partida.

EJEMPLO 1.- 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxamino propano

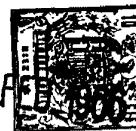
15. A una solución de 144 g de protocatecaldehído en 300 cc. de nitroetano, calentada a unos 90°C, se le añaden 14 g de acetato amónico, gradualmente; la mezcla se calienta luego a 100°C durante 3 horas. A continuación, el exceso de nitroetano se elimina por destilación. El residuo es 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-nitropropeno, punto de fusión 148-149°C. Rendimiento 192 g (94%).

20. En una mezcla de 180 g de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-nitropropeno, 1000 cc. de metanol, 750 cc. de agua y 300 cc. de ácido clorhídrico acuoso al 12% aproximadamente, en presencia de 18 g de paladio en carbón vegetal al 10%, se hace burbotar hidrógeno hasta que la absorción cesa prácticamente. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra a un volúmen de uno a 1000 cc. y se extrae con acetato de etilo. Evaporando el disolvente, se obtienen 131 g (78%) de oxima de 3,4-dihidroxibencil-metil cetona, con un punto de fusión de 145-148°C.
- 25.
- 30.

322841

- 5 -

10 FEB 1950



- Una mezcla de 36,2 g de oxima de 3,4-dihidroxiben-  
cil metil cetona, 3,7 g de óxido de platino, 19,5 cc. de áci-  
do clorhídrico concentrado y 750 cc. de butanol, se hidroge-  
na a la temperatura ambiente hasta que no se absorbe más hi-  
drógeno. Esta mezcla se neutraliza por la adición de bicar-  
bonato sódico, se añaden unos 150 g de sulfato de sodio, y  
dicha mezcla se filtra. Al filtrado se le añade una solu-  
ción de 11,5 g de ácido succínico en 100 cc. de butanol; la  
solución se concentra a un volúmen de unos 100 cc. y se en-  
fría. El succinato de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-  
nopropano que precipita, se recoge y se seca. Rendimiento,  
27 g; punto de fusión 157-159°C.

- Del succinato puede obtenerse el compuesto hidrox-  
amínico libre, por tratamiento con bicarbonato sódico acuoso,  
extracción con éter dietílico y evaporación del disolvente a  
sequedad. El producto tiene un punto de fusión de 120-123°C.

EJEMPLO 2. 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-metoxaminopropano.

- Una solución de 33,2 g de 3,4-dihidroxibencil metil  
cetona en 300 cc. de etanol, se mezcla con una solución de  
16,6 g de cloruro de O-metilhidroxilamina y 16,4 g de aceta-  
to sódico en 50 cc. de agua, y se deja reposar 3 días a la  
temperatura ambiente. Luego se evapora la solución a sequ-  
edad y el residuo se recristaliza en benceno. Rendimiento,  
35 g de metoxima de 3,4-dihidroxibencil metil cetona, punto  
de fusión 110-112°C, punto de ebullición 140-150°C/0,2 mm.

- Una mezcla de 30 g de la metoxima anterior, 3 g  
de óxido de platino, 12,5 cc. de ácido clorhídrico concentra-  
do y 1000 cc. de etanol, se hidrogena como se describe en el  
Ejemplo 1. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a  
sequedad. El residuo se recristaliza en isopropanol. Rendi-

322841-6-



322841

miento, 28,8 g (80%) de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-metoxa  
minopropano, punto de fusión 155-158°C.

EJEMPLO 3.      1-(3,4-dihidroxifenil)-2-etoxaminopropano.

5.      Una mezcla de 13,28 g de 3,4-dihidroxiben  
cil metil cetona, 7,76 g de N-etilhidroxilamina, 6,56 g de  
acetato sódico y 220 cc. de etanol al 90%, se deja reposar  
a la temperatura ambiente durante 2 días, evaporándola lue  
go a sequedad. El residuo se disuelve en éter dietílico,  
se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se recrista  
10.      liza en benceno y es etoxima de 3,4-dihidroxibencil metil  
cetona, punto de fusión 126-128°C.

15.      La etoxima se hidrogena por el procedimien  
to descrito en los ejemplos anteriores, y proporciona un  
rendimiento del 76% de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-etoxamino  
propano, punto de fusión 146-148°C (de isopropanol).

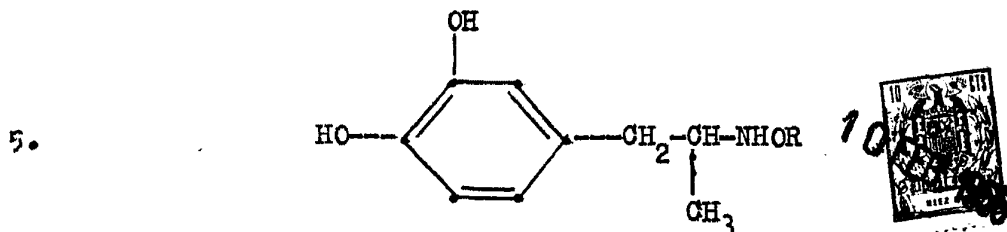
N O T A

20.      Descrita suficientemente la naturaleza  
del invento, así como la manera de realizarlo en la prác  
tica, debe hacerse constar que las disposiciones anterior  
mente indicadas son susceptibles de modificaciones de de  
talle en cuanto no alteren su principio fundamental; tam  
bién se hace constar que el invento se refiere a una soli  
citud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 19 de  
25.      febrero de 1965, nº 7290, acciéndose 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  
30.      20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION  
DE DERIVADOS DEL 3,4-DIHIIDROXIFENILPROPANO", caracterizán  
dose por lo siguiente:

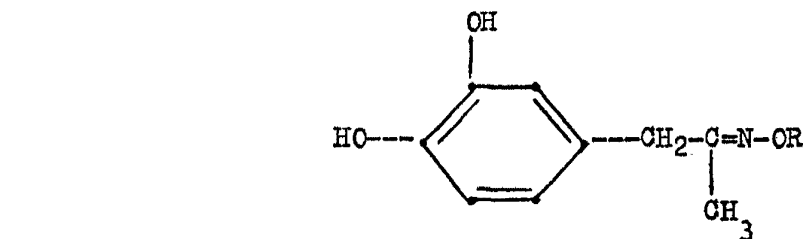
322841 - 7 -

322841

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del 3,4-dihidroxifenilpropano de fórmula general:



en la que R es un miembro de la clase constituida por hidrógeno y grupos alquílicos inferiores de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizados porque comprende el som  
 10. ter un compuesto de fórmula general:



en la que R tiene el significado anterior, a hidrogenación en una mezcla de un alcohol alifático inferior acuoso y de ácido clorhídrico acuoso concentrado, a temperatura ambiente, y a presión atmosférica, en presencia de óxido de platino como catalizador.

20. 2.- "Procedimiento para la obtención de derivados del 3,4-dihidroxifenilpropano" tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 FEB. 1938

LERETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
 p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz