



3273343

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

a favor de:

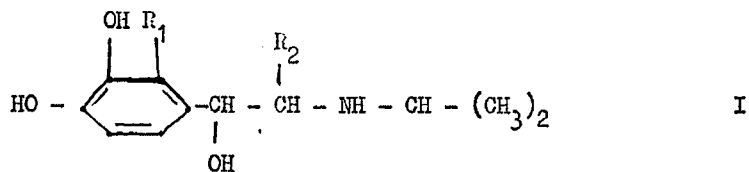
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIIDROXI-FENIL-ALCANOLAMINAS"

Memoria descriptiva

El invento se refiere a la obtención de nuevas 3,4-dihidroxi-fenil-alcanolaminas de la fórmula general

5



en la que

10

R₁ significa el grupo metilo o el grupo metoxi, y

R₂ hidrógeno, el grupo metilo o el grupo etilo,

y sus sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por procedimientos en

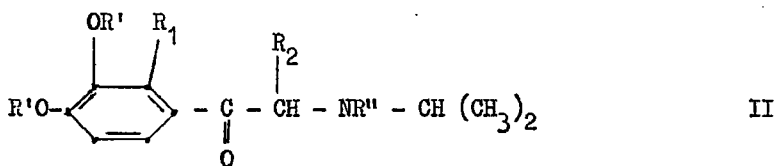


327313

sí conocidos, preferentemente de la manera siguiente:

a) Mediante reducción de cetonas de la fórmula general

15



20

en la que

R' significa hidrógeno y un grupo protector apropiado para el radical hidroxilo, que pueda separarse fácilmente y preferiblemente por hidrólisis o hidrogenación, siendo con preferencia un grupo acilo o acetal, por ejemplo, el grupo difenilmetileno o el grupo ciclohexilideno o un radical bencilo y, en el caso de ser R₁ = CH₃, también el grupo metilo, mientras que

25

R'' representa hidrógeno o el grupo bencilo, estando

R₁ y R₂ definidas de la manera más arriba indicada.

30

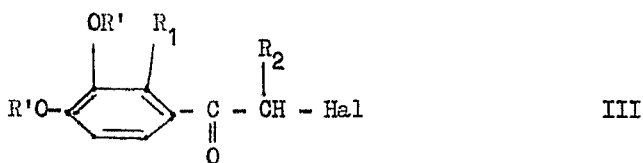
La reducción tiene lugar mediante hidrogenación catalítica, preferentemente con catalizadores de níquel, platino o paladio, o bien con hidruros, ventajosamente con hidruro de boro y sodio, o con hidruro de aluminio y litio.

Cuando R' representa un radical acilo o acetal, entonces se puede separar éste, de la manera usual, por medio de saponificación. En el caso de representar R' el grupo difenilmetileno, ciclohexilideno o bencilo, y/o R'' el grupo bencilo, entonces pueden estos radicales ser deshidrogenados al mismo tiempo durante la reducción, en una sola fase de trabajo. La deshidrogenación puede tener también lugar en forma escalonada.

35

Los compuestos de la fórmula II, empleados en esta forma de trabajo en calidad de sustancia de partida, pueden ser obtenidos por métodos usuales, ventajosamente mediante la reacción entre compuestos de la fórmula

40



45

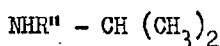
3273 13^{24 FEB}



en la que

R₁, R₂ y R' tienen el significado citado anteriormente, con compuestos de la fórmula

50

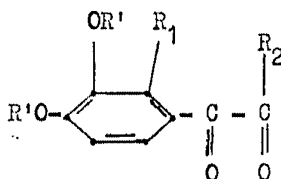


IV

en la que R'' posee el significado antes indicado

b) A partir de dicetocompuestos de la fórmula general

55



V

en la que

60

R₁, R₂ y R' tienen el significado antes indicado, mediante reducción en presencia de isopropilamina. La reducción puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica, preferentemente con catalizadores de níquel, platino o paladio, o bien con hidruros, ventajosamente con hidruro de boro y sodio o con hidruro de aluminio y litio.

65

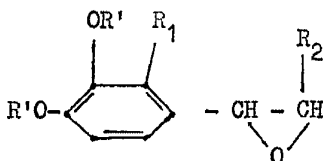
El radical R' puede ser desprendido de la manera descrita en el procedimiento 1^a, eventualmente después de la reacción.

Las dicetonas de la fórmula V, empleadas como compuestos de partida, pueden ser obtenidas por procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante oxidación de aceto, propio y butirofenona, con dióxido de selenio.

70

c) A partir de compuestos de la fórmula general

75



VI

en la que

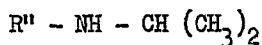
R', R₁ y R₂ poseen el significado anteriormente citado, con compuestos de la fórmula

80

24



327313



IV

en la que

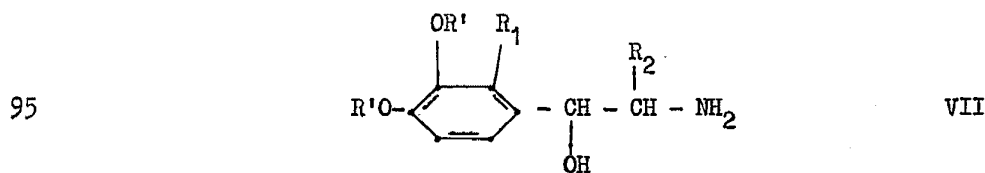
R'' tiene el significado antes citado.

85 La reacción puede ser llevada a cabo de la manera usual, por ejemplo, a temperaturas de entre 0 y 100°C., con preferencia de 10 - 30°C, en una solución alcohólica acuosa.

El intercambio de R' y R'' por hidrógeno, tiene lugar de la manera indicada en el procedimiento 1ª.

90 Los compuestos de partida de las fórmulas generales IV y VI se obtienen por procedimientos conocidos.

d) A partir de aminas de la fórmula general



en la que

100 R', R₁ y R₂ poseen el significado antes indicado, mediante alcoholación reductiva con acetona.

La reducción tiene lugar preferentemente con paladio, platino o níquel, como catalizador, eliminándose asimismo los grupos protectores R' posiblemente existentes, que pueden ser separados por hidrogenación.

105 En el caso en que R' represente un grupo acilo se puede separar después de la reducción en forma usual hidrolítica o alcoholíticamente.

110 La alcoholación reductiva puede realizarse también mediante hidruros, preferentemente con hidruro de boro y sodio o hidruro de aluminio y litio. Asimismo se puede llevar a cabo la reacción con acetona en presencia de ácido fórmico o de sus derivados, con las amidas de la fórmula VII. Estas aminas de la fórmula VII pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reducción de isonitrosocetonas, de cianhidrinas, de benzoilcianuros, de hidrazidas, de azidofenonas o de diazofenonas, no siendo imprescindible que el aminocompuesto libre sea aislado como tal. Por el contrario, se

327313



115 puede hacer reaccionar los compuestos citados de manera reductiva, directamente con acetona.

El orden de sucesión de la separación de los grupos R' protectores del hidroxilo, del grupo R'' protector del grupo amino, posiblemente existentes, y de la reacción reductiva para la obtención de los compuestos de la fórmula I, puede ser variado conforme a las posibilidades de separación de los grupos protectores. Si para la separación de un grupo protector de hidroxilo se requiriera el tratamiento con un hidrácido, por ejemplo, con ácido bromhídrico en el caso de la separación de los radicales alcohilo en posición R' - que desde luego únicamente entran en consideración para los compuestos de la fórmula general I, en la que R₁ es igual a metilo - es más conveniente llevar a cabo esta separación con anterioridad a la reducción del grupo cetónico.

125 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser separados en sus isómeros ópticamente activos, preferentemente por medio de cristalización fraccionada de sus sales con ácidos ópticamente activos, por ejemplo, con ácido dibenzoil o ditoloil- α -tartárico. Si R₂ es un grupo metilo o etilo, entonces se presentan adicionalmente dos formas estereoisómeras, que se separan por los procedimientos usuales, y separadas en sus formas ópticamente activas.

135 Los compuestos obtenidos conforme al invento, pueden ser transformados, por métodos usuales, en sus sales de adición con ácidos, tolerables fisiológicamente. Tales sales inofensivas de adición de ácidos son, por ejemplo, los fosfatos, hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, tartratos, lactatos, citratos o clorteofilinatos.

140 Los compuestos de la fórmula I, tanto en forma de bases libres como sales de adición con ácidos tolerables fisiológicamente, son sustancias terapéuticamente activas, tanto en forma racémica, como también en forma ópticamente activa, y poseen propiedades simpaticomiméticas, en especial bronquiolíticas. Asimismo actúan como calmantes del prurito.

145 Los ejemplos siguientes servirán para explicar la invención con más detalle.

Ejemplo 1^o

Hidroclozuro de 1-(2'-metoxi-3',4'-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilamino-etano.

2-hidroxi-3,4-difenilmetilendioxiacetofenona



Feb. 1967

327313

- 150 Se mezclan 270 g de 2,3,4-trihidroxiacetofenona (obtenida conforme a Badhwar, Org. Synthesis 14, 40 - 1934), 772 ml de acetona, 131 ml de piridina y 388 g de difenildiclorometano, y se dejan en reposo durante la noche. Seguidamente se agrega en porciones una solución de 200 g de NaOH en 500 ml de H₂O.
- 155 La mezcla de la reacción se calienta por sí sola a 50 - 60° C. Al cabo de 2 horas se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La papilla cristalina espesa resultante se diluye con agua, se filtra y se lava con agua. Seguidamente se empasta con metanol, se filtra y se lava con metanol.
Rendimiento: 223 g = 41,7 % del teórico.
- 160 Punto de fusión: 155 - 156° C.
- 2-metoxi-3,4-difenilmetilen-dioxiacetofenona
- 249 g de 2-hidroxi-3,4-difenilmetilendioxiacetofenona, 1250 ml de metanol y 288 ml de dimetilsulfato, se calientan a 40° C. Mientras se agita, se agrega seguidamente de manera lenta una solución de 204 g de hidróxido potásico en 813 ml de metanol, con lo que la temperatura asciende a 53° C. Al cabo de 3/4 de hora se enfría y se filtra el producto precipitado. La sustancia se vierte entonces en éter, agitando, permaneciendo el bisulfato potásico sin disolverse. Se filtra, se filtra el éter sobre carbón y se destila el disolvente. El residuo se vierte sobre una placa para su cristalización.
- 165
- 170 Rendimiento: 219 g., correspondientes a 84,4% del teórico.
- 2-metoxi-3,4-difenilmetilendioxi-bromoacetofenona
- 69 g de 2-metoxi-3,4-difenilmetilendioxiacetofenona se disuelven en 346 ml de benceno. A esta solución se incorporan a gotas 10 ml de bromo. La bromación se lleva a cabo a 80°C.
- 175 Después de la reacción se destila el benceno. El residuo cristaliza en isopropanol. Se filtra del isopropanol y se lava con éter de petróleo.
Rendimiento: 71 g., correspondientes a 84,5% del teórico.
Punto de fusión: 137°C.
- 180 Hidrocloruro de 1-(2'-metoxi-3',4'-difenilmetilendioxi-fenil)-1-oxo-2-isopropilaminoetano.
- 71 g de 2-metoxi-3,4-difenilmetilendioxi-bromoacetofenona se vierten en 40 ml de isopropilamina y 120 ml de alcohol. La mezcla de la reacción se calienta a 50°C. y se agita durante 2 horas. Seguidamente se aci-

327313



b. 1967

- 185 difica con ácido clorhídrico acuoso y se precipita con agua. El hidroc-
loruro formado se filtra y se lava con agua. Rendimiento bruto: 74 g.
La sustancia se empasta con acetona, se filtra y se lava con aceto-
na y éter.
Rendimiento: 46 g., correspondientes a 63% del teórico.
- 190 Punto de fusión: 192° C.
Hidrocloreuro de 1-(2'-metoxi-3',4'-dihidroxifenil)-1-oxo-2-isopropilamino-
etano.
46 g de hidrocloreuro de 1-(2'-metoxi-3',4'-difenilmetilendioxfenil)-
1-oxo-2-isopropilaminoetano se hierven a reflujo durante 1 hora en 460 ml
195 de ácido clorhídrico al 15% en volumen. Seguidamente se enfría la mezcla
de la reacción, con lo que ya cristaliza parte del nuevo producto. Los
cristales se filtran y se lavan con acetona. La solución de la reacción
se extrae dos veces con éter, se filtra la solución acuosa sobre carbón
y se destila el ácido clorhídrico con vacío. El compuesto deseado cris-
200 taliza, se filtra y se lava con acetona.
Rendimiento: 21 g., correspondientes a 73% del teórico.
Punto de fusión: 227°C., con descomposición.
Hidrocloreuro de 1-(2'-metoxi-3',4'-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropil-
aminoetano
205 38,5 g de hidrocloreuro de 1-(2'-metoxi-3',4'-dihidroxifenil)-1-oxo-
2-isopropilaminoetano se hidrogenan a presión normal y a 20° en 385 ml
de agua, en presencia de 2 g de óxido de platino, hidrogenándose previa-
mente el óxido de platino antes de agregarse la sustancia. La absor-
ción de hidrógeno da fin al cabo de unas 3 horas, correspondiéndose al
210 consumo de hidrógeno calculado.
El catalizador se filtra entonces, el agua se destila con el vacío
y el residuo se empasta con acetona, hasta que cristaliza. Los cristales
se filtran y se lavan con acetona y éter.
Rendimiento: 31 g., correspondientes a 80% del teórico.
- 215 Punto de fusión: 157 - 159°C.

Ejemplo 2º

Hidrocloreuro de 1-(2'-metil-3',4'-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropil-
aminoetano

2-metil-3,4-dimetoxi-bromoacetofenona



B. 1967

327313

220 261,5 g de 2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona (obtenida mediante metilación de la 2-metil-3,4-dihidroxiacetofenona, conocida por los trabajos de v. Bruchhausen, Archiv für Pharmazie 263, 595 (1925) y Edwards et al, Journal of Organic Chemistry 29, 3028 (1964)), se disuelven en 1300 ml de benceno. A 80° se agregan a gotas 67,4 ml de bromo. Después de la reacción
225 se destila el benceno con vacío. El residuo cristaliza en isopropanol, se filtra y se lava con isopropanol y éter de petróleo (punto de ebullición: 60 - 90°).

Rendimiento: 182,5 g., correspondientes a 49,6% del teórico.

230 Hidrocloruro de 1-(2-metil-3',4'-dimetoxifenil)-1-oxo-2-isopropilamino-etano.

A 82 ml de isopropilamina y 82 ml de benceno se agregan agitando 81,9 g de 2-metil-3,4-dimetoxibromoacetofenona. Con ello asciende la temperatura a 45°C. Al cabo de 2 horas de agitado, se extrae 4 veces con agua, se seca la solución bencénica con sulfato sódico y se destila el disolvente
235 con vacío. El residuo se disuelve en acetona y se acidifica con ácido clorhídrico etéreo. Los cristales de hidrocloruro que precipitan así, se filtran y lavan con acetona y éter.

Rendimiento: 64 g, correspondientes a 74,2% del teórico.

Punto de fusión: 215° C.

240 Hidrobromuro de 1-(2'-metil-3',4'-dihidroxifenil)-1-oxo-2-isopropilamino-etano.

64 g de hidrocloruro de 1-(2'-metil-3',4'-dimetoxifenil)-1-oxo-2-isopropilaminoetano se calientan a reflujo durante 1 1/2 horas en 150 ml de agua y 384 ml de ácido bromhídrico al 66%. Seguidamente se filtra
245 sobre carbón y se destila. Con ello se produce la cristalización. Se enfría, se filtra y se lava con ácido acético glacial, acetona y éter.

Rendimiento: 59 g., correspondientes a 87,1% del teórico.

Punto de fusión del hidrocloruro: 213 - 215° C.

Punto de fusión de la base: 123°C.

250 Hidrocloruro de 1-(2'-metil-3',4'-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoetano

10 g de hidrocloruro de 1-(2'-metil-3',4'-dihidroxifenil)-1-oxo-2-isopropilaminoetano se disuelven en 100 ml de agua y, en presencia de



327313

255 platino obtenido a partir de 0,5 g de óxido de platino mediante hidrogenación, se hidrogenan a 20°C. y presión normal. El platino se filtra mientras que el agua se destila cuidadosamente con vacío. El residuo cristaliza en acetona. Los cristales se filtran y se lavan con acetona y éter.

Rendimiento: 9 g., correspondientes a 89% del teórico.

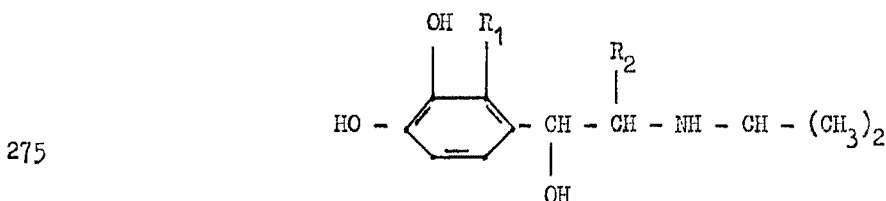
260 La sustancia se disuelve nuevamente en agua, se filtra sobre carbón y se destila el agua. El residuo se disuelve en acetona caliente, dejándose cristalizar mediante un enfriamiento lento. Los cristales se filtran y se lavan con acetona y éter.

Punto de fusión: 179° C.

265 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 1 de Junio de 1.965 bajo el número B 82 208 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

270 1). Procedimiento para la obtención de nuevas 3,4-dihidroxi-fenil-alcalaminas de la fórmula general



en la que

R₁ significa el grupo metilo o metoxi, y

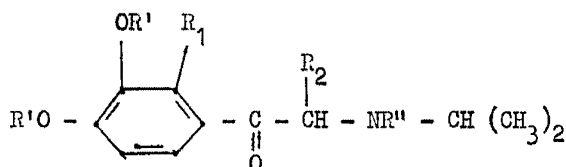
280 R₂ hidrógeno, el grupo metilo o etilo, sus estereoisómeros e isómeros ópticamente activos, así como las sales de adición con ácidos tolerables fisiológicamente, caracterizado

a) porque las cetonas de la fórmula general

327313



285



en la que

290

R' representa un grupo protector para el radical hidroxilo, que puede ser separado fácilmente,

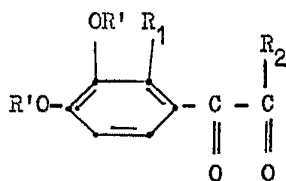
R'' hidrógeno o el radical bencilo y

R₁ y R₂ están definidas tal como ha sido indicado antes, son reducidas catalíticamente,

295

b) porque se reducen en presencia de isopropilamina dicetocompuestos de la fórmula general

300



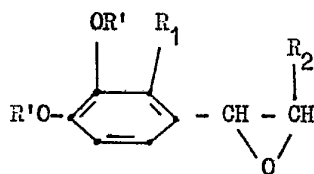
en la que

R', R₁ y R₂ poseen el significado indicado anteriormente;

305

c) porque se hacen reaccionar epóxidos de la fórmula general

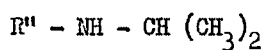
310



en la que

R', R₁ y R₂ poseen el significado indicado anteriormente, con compuestos de la fórmula

315



327313

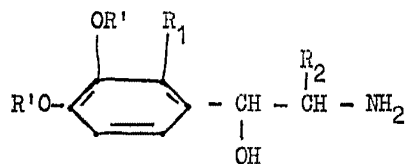


en la que

R'' posee el significado anteriormente indicado;

d) porque las aminas de la fórmula general

320



en la que

325

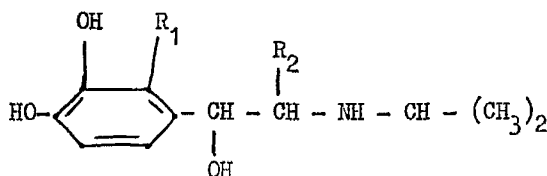
R', R₁ y R₂ tienen el significado indicado antes, son alcoholadas en forma reductiva con acetona, separándose eventualmente los sustituyentes R' de la manera conocida;

y porque, eventualmente, los compuestos obtenidos por los procedimientos (a) hasta (d), se separan en la manera en sí conocida los estereoisómeros y antípodas ópticamente activos y, eventualmente, se obtienen las sales de adición con ácidos tolerables fisiológicamente.

330

2). Un procedimiento para la obtención de 3,4-dihidroxi-fenil-alcanolaminas de la fórmula general

335



340

en la que

R₁ representa el grupo metilo o metoxi, y

R₂ hidrógeno, el grupo metilo o etilo, así como sus estereoisómeros, antípodos ópticamente activos y sus sales de adición con ácidos tolerables fisiológicamente.

327313



345

3). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHI~~DROXI~~-FENIL-ALCOHOLAMI~~NI~~
NAS.

Esta Memoria consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 28 de Mayo de 1.966