

caso 1/253
1/256
1/263



1968

346057

346057

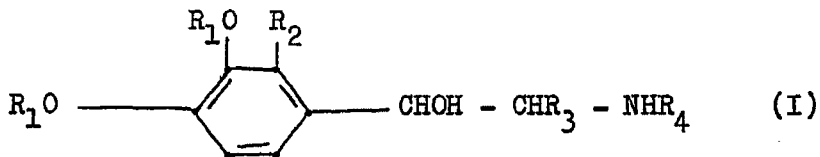
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIDROXIFENILALCANOLAMINAS".

Memoria descriptiva

El invento se refiere a compuestos cuya fórmula general es la siguiente





346057

que puede también estar presente en la forma de estereo -
isómeros puros y, opcionalmente, de pares de antípodas
diastereoméricos, así como en forma de sus sales de adi -
ción con ácidos, y a procedimientos que permiten su obten
ción.

10

Los sustituyentes tienen los significados en la
fórmula que se cita a continuación

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilic;

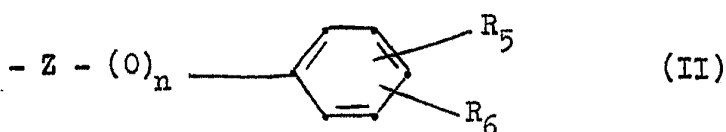
R₂ representa un grupo alquilo o alcoxi, que contiene de
1 a 5 átomos de carbono, que puede ser ramificado o no ra
mificado, o un grupo ciclo alquilo con 5 a 6 átomos de
carbono;

15

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R₄ representa un grupo alquilo recto o ramificado, con 1
a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 7 átomos
de carbono como máximo, un grupo benzodioxanilo-2-alquilo,
en el cual el grupo alquilo contiene 1 a 3 átomos de car-
bono o el grupo

20



25

en el cual Z representa un grupo recto o ramificado de al
quileno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, n repre
senta el número 0 ó 1 y R₅ y R₆, que pueden ser iguales o
diferentes, átomos de hidrógeno, grupos hidroxil, alquilo
inferior, alcoxi inferior o conjuntamente un grupo meti

30

346057

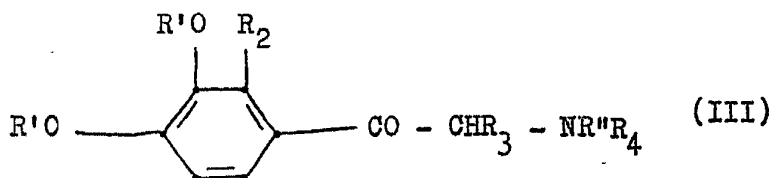


len-dioxi, con la restricción que R_4 no representa un grupo isopropilo en caso de que R_1 signifique hidrógeno y más todavía, si R_2 representa grupos metilo o metoxi y R_3 el átomo de hidrógeno, representa un grupo metilo o etilo.

35 Para la obtención de los nuevos compuestos son particularmente convenientes los siguientes procedimientos.

1. Se reducen cetonas que tienen la fórmula general siguiente:

40



45

en la cual el grupo R' representa el grupo R_1 o un grupo conveniente, eliminable preferentemente por vía hidrolítica o hidrogenolítica, por ejemplo un grupo acilo o bencilo; ambos grupos R' en común y conjuntamente con los átomos de oxígeno, pueden formar también un grupo acetal, el cual como grupo de hidrocarburos, contiene preferentemente el difenilmetileno o el ciclo exilideno; R'' representa el átomo de hidrógeno o un grupo protector, preferentemente un grupo bencilo, R_3 y R_4 tienen los significados indicados antes. La reducción se hace, por ejemplo, con hidrógeno y catalizadores de hidrogenación, tales como el níquel Raney, platino o paladio, o también con hidruros complejos, especialmente boro hidruro de sodio o hidruro de

50

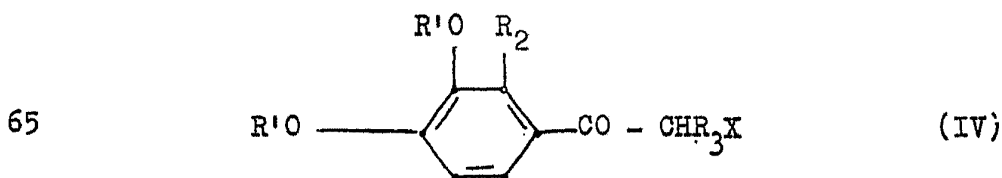
55

346057



aluminio litio, o según el método Meerwein-Ponndorf. Los grupos de protección pueden opcionalmente eliminarse sucesivamente durante o después de la reducción según procedimientos convencionales.

60 Los compuestos de la fórmula III utilizados como materia prima, pueden obtenerse según métodos convencionales, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto que tiene la fórmula siguiente:



(X = cloro, bromo o iodo)

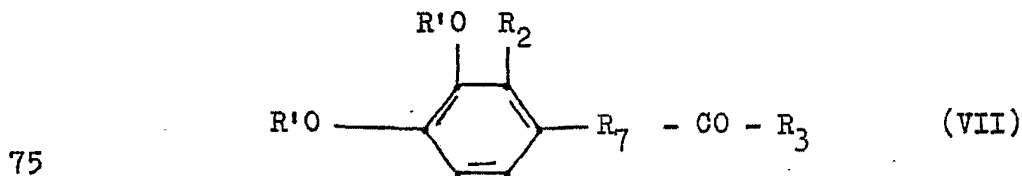
con un compuesto amino conveniente de fórmula



70 2. En presencia de una amina de fórmula



se reduce un compuesto cuya fórmula es:



en la cual R_7 representa el grupo $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-$

y los grupos restantes tienen los significados indicados.

80 La reducción puede llevarse a cabo mediante hidrógeno y catalizadores de hidrogenación, por ejemplo, ní

346057

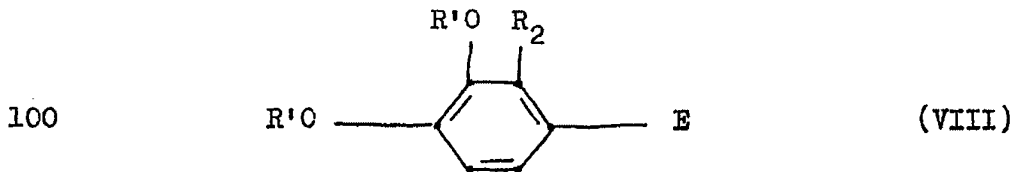


85 quel Raney, paladio, o con hidruros complejos, tales como hidruro aluminio litio y boro hidruro de sodio. Como mate
 riales de base para la reducci3n con hidruros complejos, se prefieren estos compuestos VII, en los cuales R' repre
 senta un grupo protector, especialmente un grupo bencilo. En el caso de que existan grupos de protecci3n, se elimi
 nan opcionalmente despu3s de la reducci3n de la manera convencional.

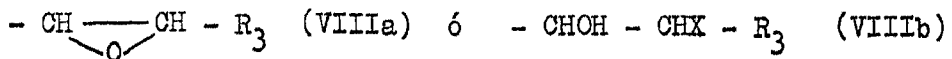
90 Si se desea, se puede utilizar como materia pri
 ma las bases de Schiff producidas en primer lugar median
 te la condensaci3n del compuesto VI con el compuesto VII, en el caso de que R₇ represente el grupo -CHOH-.

95 Los compuestos de dicarbonilo de f3rmula VII, pueden obtenerse seg3n los m3todos convencionales, por ejemplo, mediante oxidaci3n de aceto-, propio-, butiro y valero-fenonas con di3xido de selenio.

3. Se hacen reaccionar con una amina de f3rmula V compuestos cuya f3rmula general es:



en la cual E representa los grupos



105 y los s3mbolos restantes tienen los significados indica
 dos antes.



346057

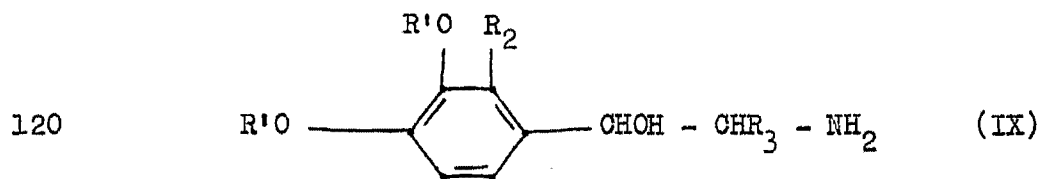
En lugar de los compuestos puros VIIIa y VIIIb, se pueden utilizar también sus mezclas como material de partida.

110 Si R' y R'' son grupos de protección en los compuestos obtenidos en la reacción, se eliminan de la manera convencional.

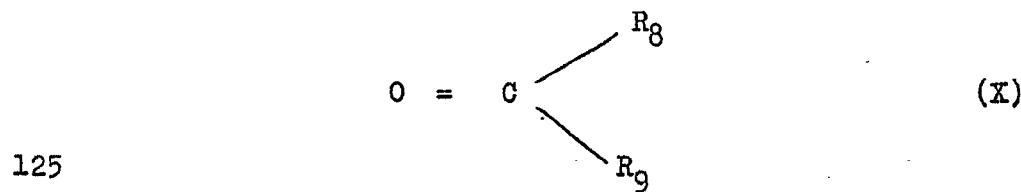
Los compuestos de fórmula VIII se obtienen según los procedimientos convencionales, por ejemplo, a partir de las cetonas alogenadas correspondientes con la agrupación - C - CH - R₃ con boro hidruro de sodio.



4. Bajo condiciones reductoras se hace reaccionar una amina de fórmula general



con un compuesto de la fórmula

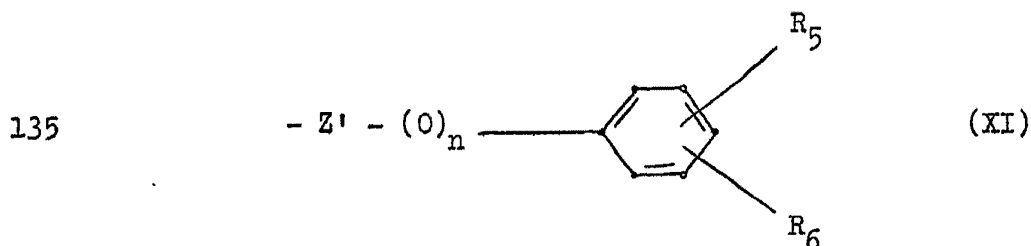


130 en la cual R₈ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior recto, R₉ un grupo recto o ramificado de alquilo, por lo cual la suma de los átomos de carbono en R₈ y R₉ se eleva a 7 como máximo; R₉ puede representar, además, el grupo 1,4-benzodioxano-2-ilo-, el grupo 1,4-benzo-



346057

dioxano-2-ilmetilo, o el grupo 1,4-benzodioxano-2-iletilo,
o el grupo



(Z' significa un grupo alquileno y el grupo de átomos de
carbón en Z' y R₅, conjuntamente, se eleva a 5 como máximo);

140 R₈ y R₉ pueden representar también conjuntamente un grupo
de alquileno con 6 átomos de carbono como máximo.

Como agentes de reducción se pueden utilizar hi
drógeno y catalizadores de hidrogenación, por ejemplo,
platino. Si se hallan presentes grupos de protección que
145 pueden eliminarse hidrogenolíticamente, se pueden elimi -
nar al mismo tiempo. En el caso de que R' sea un grupo
acilo, éste puede, si así se desea, eliminarse después de
la reducción por el procedimiento convencional.

Hidruros complejos, tales como boro hidruro de
150 sodio e hidruro de aluminio litio, son también útiles co -
mo agentes de reducción. En este caso se utilizan prefe -
rentemente los materiales de partida, en los cuales R' re -
presenta grupos de protección, particularmente un grupo
bencilo o difenilmetileno. Si existen grupos de protec -
155 ción en el producto de reacción, pueden eliminarse de la



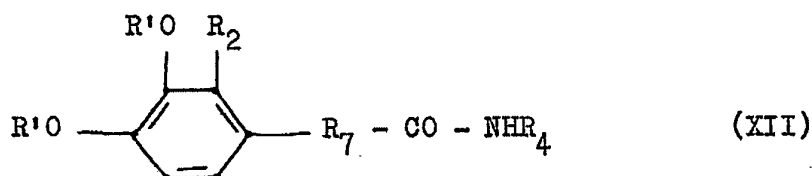
346057

manera habitual.

Las aminas de fórmula IX pueden obtenerse, por ejemplo, mediante las isonitrosocetonas, las cianhidrinas, los cianuros de benzoilo, las hidrazinas, las hidrazidas, las azidofenonas y las diazofenonas correspondientes. Sin embargo, no se requiere para producir las aminas libres y para aislarlas, los compuestos mencionados, puesto que pueden éstos estar sometidos a una sustitución reductora.

5. Compuestos cuya fórmula general es

165



170

son reducidos preferentemente con hidruros complejos, tales como hidruro de aluminio litio. Como materias primas convienen particularmente las amidas de los ácidos carbónicos de fórmula XII, en los cuales el grupo OH en la posición 3 y 4, está protegido por grupos acetal o bencil éter.

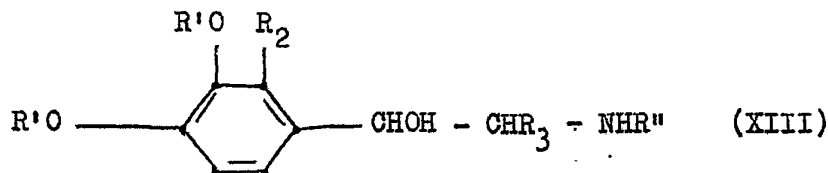
175

Los grupos de protección se eliminan eventualmente después de la reducción.

Según este procedimiento, se obtienen compuestos de fórmula I en los cuales R₃ es hidrógeno.

6. Un compuesto cuya fórmula general es

180





346057

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general
 $R_4 - Y$, el cual después de la separación de la molécula HY
produce la introducción del grupo R_4 en el grupo amino. "Y"
puede, por ejemplo, representar un átomo de cloro, bromo
185 . o iodo, o un grupo de ácido aril o alquil sulfónico. Es
conveniente realizar la reacción en presencia de un exce-
so de amina o un agente de condensación fijador de ácido,
tal como carbonato sódico o potásico. Si así se requiere,
los grupos de protección se eliminan a continuación, de
190 la manera convencional.

En caso de que se obtengan según el procedimien-
to del invento, en primer lugar compuestos de fórmula I
con grupos OH libres y en posición 3 y 4 del núcleo feni-
lo, estos grupos se acilan si así se desea. Si los com-
195 puestos según el invento están presentes en forma de ba-
ses libres, se convierten, si así se desea, en sus sales
de adición con ácidos tolerables fisiológicamente; las sa-
les obtenidas en primer lugar son, si así se desea, con-
vertidas en las bases libres o en las sales de otros áci-
200 dos. Ácidos convenientes son, por ejemplo, ácido clorhí-
drico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfóri-
co, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido
ascórbico, 8-cloro-teofilina, ácido benzoico, ácido ciclo-
hexilsulfamínico.

205 En caso de que los materiales de partida produz



346057

can formas estereoisoméricas, los estereoisómeros puros pueden obtenerse también por el procedimiento del invento.

210 Si los productos finales de fórmula general I contienen tan sólo 1 átomo de carbono asimétrico, se separan, si así se desea, en sus antípodas ópticos, si existen varios centros asimétricos, los racematos de los pares de antípodas diastereoméricos pueden separarse el uno del otro de la manera convencional, y pueden entonces separarse a su vez en los antípodas correspondientes. Para 215 la separación de los antípodas ópticos, se utiliza preferentemente la cristalización fraccionada de sus sales con ácidos ópticamente activos, tales como el ácido dibenzoil- o ditoluil- α -tartárico.

220 Los nuevos compuestos son simpatomiméticos; muestran, en particular, una acción broncoespasmodolítica o calmante del prurito y producen una dilatación de los vasos periféricos.

225 Son particularmente activos los compuestos de fórmula general I, en los cuales R_2 representa un grupo metoxi o etoxi, un grupo metilo, etilo o propilo, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y R_4 un grupo alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un grupo 1,4-benzodioxanil-2-alquilo, en el cual Z contiene 2-5 átomos de carbono, y R_5 y R_6 , que pueden ser 230 iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, gru



346057

pos hidroxilo, metilo o metoxi.

235 Para su administración, los nuevos compuestos se incorporan a los excipientes y a vehículos acostumbrados en farmacia galénica. Formas convenientes de administración son sprays, comprimidos, grageas, granulados, supositorios, pomadas, soluciones y suspensiones.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el invento:

Ejemplo 1

240 1-(2-etoxi-3,4-dioxifenil)-1-oxi-2-isopropilaminoetano

245 Se convierte la 2-oxi-3,4-difenilmetilendioxiacetofenona en acetona con solución de hidróxido sódico en su sal de sodio, y esta última reacciona con etanol y ioduro de etilo para obtener 2-etoxi-3,4-difenilendioxiacetofenona- (punto de fusión 82° C.). Se hacen reaccionar 72 g. de esta cetona en benceno con 10 ml. de bromo, y a continuación con 60 g. de bencilisopropilamina a 60 ° C. para obtener 1-(2-etoxi-,3,4-difenilmetilendioxifenil)-1-oxo-2-(bencil-isopropilamino)-etano. Este producto se hidrogena
250 como base bruta (81 g.) en una mezcla de 540 ml. de metanol y 270 ml. de agua después de purificación sobre carbón activo con carbón paladiado, y se forma el 1-(2-etoxi-3,4-dioxifenil)-1-oxo-2-isopropilaminoetano, que se aísla como hidrocloreto con acetona. Punto de fusión = 203-205° C. (a partir de isopropanol 95 %). Se hidrogena 20 g. de
255



346057

aminocetona en 200 ml. de metanol con platino (a partir de 1 g. PtO₂). 18 g. de 1-(2-etoxi-3,4-dioxifenil)-1-oxi-2-isopropilaminoetano se aislan como hidrocioruro (punto de fusión 182° C.); punto de fusión 184° C. a partir de etanol.

Ejemplo 2

1-(2-propil-3,4-dioxifenil)-1-oxi-2-isopropilaminoetano

Se hace reaccionar 3-oxi-4-metoxiacetofenona con bromuro de alilo para obtener 3-aliloxi-4-metoxi-acetofenona (punto de ebullición 180-182°/4 mm. Hg), y éste se transpone térmicamente en la 2-alil-3-oxi-4-metoxi-acetofenona (punto de fusión 87-89° C.). La cadena lateral olefínica es hidrogenada con hidrógeno-paladio para obtener 2-propil-3-oxi-4-metoxi-bromacetofenona, y ésta se convierte por acetilación y bromación en la 2-propil-3-acetoxi-4-metoxi-bromacetofenona y por reacción con 1-propil-bencilamina en 1-(2-propil-3-acetoxi-4-metoxi-fenil)-1-oxo-2-(bencilisopropilamino)-etano. A partir de este último, se aisla como hidrocioruro después de saponificación con ácido clorhídrico metalónico el 1-(2-propil-3-oxi-4-metoxifenil)-1-oxo-2-(bencil-isopropilamino)-etano. Punto de fusión 100° C.

Se debencilan 113 grs. de este compuesto en metanol-agua con hidrógeno-paladio (punto de fusión 93-95° C.), y haciéndolo hervir con ácido bromhídrico de 50 % se



346057

285 desmetila para obtener 1-(2-propil-3,4-dioxifenil)-1-oxo-2-isopropilamino etano (punto de fusión del hidrocloreuro 181-182° C.). La base se libera a partir de la aminocetona. Se hidrogenan 27,5 gr. de la base a 60° C. en metanol con níquel Raney como catalizador, y después de casi toda la absorción teórica de hidrógeno el 1-(2-propil-3,4-dioxifenil)-1-oxi-2-isopropilaminoetano producido se aísla como hidrocloreuro; punto de fusión 158-159° C. (a partir de etanol).

290 Ejemplo 3

1-(2-metil-3,4-dihidroxifenil)-2-(3-fenilpropilamino)-etanol.

295 97 g. de 2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona reaccionan en benceno a 75° C. con 25 ml. de bromo. Después de destilar el benceno con vacío y de diluir el residuo con isopropanol, cristaliza la α -bromo-2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona de punto de fusión 88° C. Se la somete a tratamiento en acetonitrilo con 2 equivalentes de bencil-3-fenilpropilamina a temperatura ambiente. Después de separar el hidrobromuro de bencil-3-fenilpropilamina y el disolvente se obtiene con ácido oxálico en éter, el hidroxalato de α -(bencil-3-fenil-propilamino)-2-metil-3,4-dimetoxi-acetofenona, que funde a 118-121° C. Mediante la hidrogenación en una mezcla de metanol/agua (2:1) con paladio/carbón a 60° C. y una presión de 5 atmósferas, se

300

305



346057

310 obtiene el hidroxalato de α -(3-fenilpropilamino)-2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona, que puede convertirse en base libre con amoniaco acuoso, de la cual se obtiene con ácido clorhídrico etérico en acetonitrilo el hidrocloreto (punto de fusión 210-217° C.).

315 Se hacen hervir a reflujo 50 g. de hidrocloreto de α -(3-fenilpropilamino)-2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona en presencia de 920 ml. de ácido bromhídrico del 40% durante 1,5 horas. Al enfriar precipita el hidrobromuro α -(3-fenilpropilamino-2-metil-3,4-dihidroxiacetofenona, que funde a 179° C. A partir de este producto se obtiene con amoniaco acuoso la base (punto de fusión 130-138° C.) que puede convertir el hidrocloreto en alcohol con ácido clorhídrico etérico.

320 30 g. de hidrocloreto de α -(3-fenilpropilamino)-2-metil-3,4-dihidroxiacetofenona disueltos en 300 ml. de metanol, se hidrogenan con platino (a partir de 5 grs. de PtO₂) como catalizador a presión normal, calentando la solución al comenzar la hidrogenación brevemente a 65° C.

325 Después de la eliminación del catalizador y la destilación del disolvente en una corriente de H₂ con vacío, se obtiene a partir de ácido clorhídrico diluido el hidrocloreto de 1-(2-metil-3,4-dihidroxifenil)-2-(3-fenilpropilamino)-etanol, que funde después de la recristalización en

330 alcohol de 95% y ácido clorhídrico diluido a 176° C.



346057

Ejemplo 4

1-(2-metil-3,4-dihidroxifenil)-2- $\sqrt{2}$ -(p-hidroxifenil)-isopropilamino $\sqrt{7}$ -etanol.

335

Mediante la reacción de α -bromo-2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona en acetato de etilo con 2 equivalentes de bencil-p-metoxifenil-isopropilamina y la siguiente hidrogenación en metanol con paladio/carbón como catalizador a 60° C. y 5 atmósferas, se obtiene α - $\sqrt{2}$ -(p-metoxifenil)-isopropilamino $\sqrt{7}$ -2-metil-3,4-dimetoxiacetofenona cuyo hidrocloreuro funde a 205° C.

340

Cuando este hidrocloreuro hierve durante una hora y media en ácido bromhídrico del 48 %, se obtiene el hidrobromuro de α - $\sqrt{2}$ -(p-hidroxifenil)-isopropilamino $\sqrt{7}$ -2-metil-3,4-dihidroxiacetofenona (punto de fusión 115-125° C.), el cual se convierte con ácido clorhídrico concentrado en el hidrocloreuro (punto de fusión 120-135° C.).

345

Se hidrogenan 20 g. de hidrocloreuro de α - $\sqrt{2}$ -(p-hidroxifenil)-isopropilamino $\sqrt{7}$ -2-metil-3,4-dihidroxiacetofenona en 200 ml. de metanol con platino (a partir de 2 g. de PtO₂) como catalizador a 20° C. y presión normal. Después de la eliminación del catalizador se añaden 3 g. de ácido benzóico a la solución y el metanol se destila con vacío. El residuo diluido con 200 ml. de etanol, se agita con 8,4 g. de benzoato sódico durante 45 minutos. Después de la separación del cloruro sódico precipi

350

355



346057

tado, de la evaporación con vacío y de empastar con éter, se obtiene un aceite, el cual después de algún tiempo pasa a ser cristalino en acetonitrilo. Los cristales se extraen con metil-etilcetona caliente. Cuando se enfría la
360 solución, se obtiene el benzoato de 1-(2-metil-3,4-dihidroxi-fenil)-2-[2-(p-hidroxifenil)-isopropilamino]-etanol, el cual funde a 110°C.

Ejemplo 5

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxi-fenil)-2-ciclopentilaminoetanol

365 270 g. de 2,3,4-trihidroxiacetofenona (producida según Badhwar, Org. Synthesis 14, 40 - (1934), 772 ml. de acetona, 131 ml. de piridina y 388 grs. de difenildiclorometano, se mezclan y se dejan reposar durante una noche. Entonces se añade en porciones una solución de 200
370 g. de hidróxido sódico disuelto en 500 ml. de agua. La mezcla de reacción se calienta espontáneamente hasta 50 - 60°C. Después de dos horas se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La masa cristalina espesa resultante, se diluye con agua, se filtra y se lava con agua. Entonces se suspende en metanol, se filtra y se lava con metanol. La 2-hidroxi-3,4-difenil-metilendihidroxi-acetofenona obtenida así, funde a 155-156°C.

380 Se calientan hasta 40°C.; 249 g. de 2-hidroxi-3,4-difenilmetilendihidroxiacetofenona, 1.250 ml. de metanol y 288 ml. de sulfato de dimetilo. Una solución de 204



1968

346057

385 grs. de hidróxido potásico en 814 ml. de metanol, se añade lentamente mientras se agita, con lo cual la temperatura se eleva a 53° C. Después de 3/4 de hora, se enfría la solución y el producto precipitado es filtrado. La sustancia se disuelve entonces en éter con agitación, con lo cual el bisulfato potásico permanece insoluble. Se filtra este último, el éter se filtra sobre carbón y el disolvente se destila. El residuo se vierte en un cristizador. La 2-metoxi-3,4-difenil-metilendihidroxiacetofenona cristaliza. 390 69 g. de este compuesto se disuelven en 345 ml. de benceno. 10 ml. de bromo se añaden gota a gota a esta solución. La bromación se lleva a cabo a 80° C.

Después de la reacción, el benceno se destila. El residuo se cristaliza en isopropanol. Se filtra del isopropanol, se lava con éter de petróleo. La α -bromo-2-metoxi-3,4-difenilmetilendihidroxiacetofenona funde a 137° C. 395

63,8 g. de esta bromocetona y 52,5 g. de bencilciclopentil-amina se hierven a reflujo en 250 ml. de benceno durante dos horas. Se añade éter y el hidrobromuro de la bencilciclopentilamina se filtra. El filtrado se evapora con vacío y el residuo se neutraliza en metanol con ácido clorhídrico diluído. Después de añadir la misma cantidad de agua, se hidrogena con paladio/carbón como catalizador a 60° C. y 5 atmósferas. El catalizador se filtra. 400 405



1968

346057

tra y la solución se evapora. El residuo se hierve a re -
flujo con una mezcla a partes iguales de metanol y de áci
do clorhídrico concentrado durante 2 horas. Después de
destilar el metanol, precipita al enfriar el hidrocioruro
410 de α -ciclopentil-amino-2-metoxi-3,4-dihidroxiacetofeno
na. Se recristaliza en etanol. El punto de fusión es de
202-203° C.

6 g. de hidrocioruro de α -ciclopentilamino-2-
metoxi-3,4-dihidroxiacetofenona se hidrogenan en metanol
415 con platino como catalizador bajo condiciones normales.
Después de la eliminación del catalizador y del disolven
te, se calienta el residuo en acetonitrilo. El hidrocioru
ro de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-ciclo-pentilamino
etanol, en principio aceitoso, cristaliza. Funde a 161 -
420 162° C.

Ejemplo 6

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-fenoxi-etilamino-etanol

106 g. de α -bromo-2-metoxi-3,4-difenilmetilen-
dihidroxiacetofenona, 800 ml. de benceno y 114,5 g. de ben
425 cil-fenoxi-etilamina se mezclan y se calientan durante 3
horas a reflujo. Entonces la mezcla se enfría y se diluye
con éter. El hidrobromuro de bencilfenoxietilamina preci
pita. Se filtra. El filtrado se separa del disolvente con
vacío y el residuo se acidifica en acetato de etilo con
430 ácido clorhídrico etérico. El hidrocioruro de α -bencil_



346057

fenoxietilamino-2-metoxi-3,4-difenilmetilendihidroxiaceto
fenona cristaliza después de recrystalizar en cloruro de
metileno/acetato de etilo. El punto de fusión es de 159 -
161° C.

435 89 g. de este compuesto se hidrogenan en una
mezcla de 1.000 ml. de metanol y 300 ml. de agua a 60° C.
y 5 atmósferas con paladio/carbón. El catalizador se eli-
mina entonces por filtración y la solución se evapora con
vacío. El hidrocioruro de α -fenoxietilamino-2-metoxi-
440 3,4-difenil-metilendihidroxiacetofenona cristalino que
queda, funde después de lavar con acetato de etilo a 190-
192° C.

60 g. de este producto se hacen hervir a refluo-
jo en una mezcla de 250 ml. de ácido clorhídrico concen -
445 trado y 350 ml. de metanol durante dos horas y se filtra
en caliente sobre carbono activo. Al enfriar el hidroclo-
ruro de α -fenoxietilamino-2-metoxi-3,4-dihidroxiacetofe-
nona se separa. Después de la trituración de este produc-
to con metiletilcetona y una recrystalización en etanol,
450 se obtiene un punto de fusión de 174-175° C.

La α -fenoxietilamino-2-metoxi-3,4-dihidroxi-
acetofenona, obtenida a partir del hidrocioruro con amonia
co acuoso concentrado, se hidrogena en metanol con níquel
Raney en condiciones normales. Después de la eliminación
455 del catalizador y de la evaporación de la solución en una

346057



460 corriente de nitrógeno con vacío, se obtiene a partir de acetona con ácido clorhídrico etérico el hidrocloreto de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-fenoxietilaminoetanol, el cual después de recristalización en etanol/acetona, funde a 87-88° C. y cristaliza con 1/2 mol de acetona.

Ejemplo 7

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-p-toliloxi-etilamino-etanol

465 El hidrocloreto de α -p-toliloxietilamino-2-metoxi-3,4-dihidroxiacetofenona (punto de fusión 181 - 182° C.), se sintetiza de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 4 para la obtención de hidrocloreto de α -fenoxietilamino-2-metoxi-3,4-dihidroxi-acetofenona.

470 Este compuesto se hidrogena en metanol con platino como catalizador bajo condiciones normales. Después de la eliminación del catalizador y del disolvente con vacío, se obtiene un residuo aceitoso que pasa a ser cristalino con isopropanol/acetato de etilo. Después de recristalización en acetonitrilo, el hidrocloreto de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-p-toliloxi-etilamino-etanol tiene un punto de fusión de 109-111° C.

475

Ejemplo 8

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-terc.-butilaminoetanol

480 Una mezcla de 85 g. de α -bromo-2-metoxi-3,4-difenil-metilen-dihidroxiacetofenona, 500 ml. de benceno



346057

y 32 g. de butilamina terciaria se calienta durante 2 ho
ras a reflujo. A continuación, se destila el benceno con
vacío y se mezcla el residuo con éter. El hidrobromuro
de butilamina terciaria se elimina por filtración, y des
485 pués de lavar con agua se evapora el filtrado con vacío.

El residuo da en acetato de etilo con ácido
clorhídrico etérico el hidrocioruro de α -terc.-butila
mino-2-metoxi-3,4-difenilmetilen-dihidroxiacetofenona,
que funde a 182-183° C.

490 Se mantiene en ebullición 23 g. de este com -
puesto con 95 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 135
ml. de metanol durante dos horas, a continuación se desti
la el metanol con vacío, se añade benceno y se destila la
mezcla benceno-agua. El residuo cristaliza después de ha
495 ber sido triturado con metil-etilcetona y acetato de eti
lo caliente. Después de recristalización en una mezcla de
etanol/éter, el hidrocioruro de α -terc.-butilamino-2-me
toxi-3,4-dihidroxiacetofenona funde a 189-190° C.

500 Se hidrogenan 15 g. de aminocetona en 150 ml.
de metanol en presencia de platino en condiciones norma -
les. Después de haber eliminado por filtración el catali
zador y evaporado la solución, el 1-(2-metoxi-3,4-dihidro
xifenil)-2-terc.-butil-aminoetanol restante cristaliza en
acetona. El compuesto que contiene 1/2 mol de agua de
505 cristalización, funde a 97-99° C.



346057

Ejemplo 9

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(o-toliloxietilamino)-etanol.

510 A partir de hidrocioruro de α -(o-toliloxietil
amino)-2-metoxi-3,4-dihidroxiacetofenona (punto de fusión
de 197-199^o C.), que ha sido preparado según el ejemplo 6,
se obtiene mediante hidrogenación en metanol con platino
como catalizador bajo condiciones normales el hidrocioru-
ro de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(o-toliloxietil-
515 amino)-etanol (punto de fusión 134-135^o C., en aceto-nitri-
lo).

Ejemplo 10

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(m-toliloxietilamino)-
etanol.

520 De la misma manera que en el ejemplo 9, a partir
de hidrocioruro de α -(m-toliloxilamino)-2-metoxi-3,4-di-
hidroxiacetofenona (punto de fusión 170-172^o C.), se prepa-
ra el hidrocioruro de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-
(m-toliloxietilamino)-etanol (punto de fusión 126-127^o C.,
525 en acetonitrilo).

Ejemplo 11

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(o-metoxifenoxi-etil-ami-
no)-etanol.

530 De la misma manera que en el ejemplo 9 el hidro-
cloruro de α -(o-metoxi-fenoxietilamino)-2-metoxi-3,4-di-

346057



535 hidroxiacetofenona (punto de fusión 152-153° C.), produce hidrocioruro de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenilo)-2-(o-metoxi-fenoxietilamino)-etanol, que cristaliza con un mol de acetonitrilo como disolvente de cristalización (punto de fusión 78-80° C.).

Ejemplo 12

1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-fenilpropilamino)-etanol.

540 De la misma manera que la descrita en el ejemplo 8, a partir de hidrocioruro de α -(1,1-dimetil-3-fenilpropilamino)-2-metoxi-3,4-difenilmetilen-dihidroxiacetofenona (punto de fusión 174-176° C.), pasando por el hidrocioruro de α -(1,1-dimetil-3-fenilpropilamino)-2-metoxi-3,4-dihidroxiacetofenona (punto de fusión 173-175° C.),
545 se prepara el 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-fenilpropilamino)-etanol, que funde después de recristalización en etanol/éter a 175-176° C.

Ejemplo 13

550 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-p-tolilpropilamino)-etanol.

De la misma manera que en el ejemplo 12, a partir del hidrocioruro de α -(1,1-dimetil-3-p-tolilpropilamino)-2-metoxi-3,4-dihidroxiacetofenona (punto de fusión 166-167° C.), se prepara el hidrocioruro de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-p-tolilpropilamino)-
555

346057



etanol (punto de fusión 168-170° C. en etanol/éter).

Ejemplo 14

1-(2-metil-3,4-dihidroxifenil)-2-terc.-butilaminoetanol

560 Una mezcla de 31 g. de α -bromo-2-metil-3,4-di
benciloxiacetofenona (punto de fusión 123° C.), 150 ml.
de benceno y 27 g. de butilamina terciaria se agita duran
te 2 horas a 40-50° C., se extrae después con agua y se
evapora la solución bencénica. El residuo produce en ace-
tonitrilo con ácido clorhídrico etérico, el hidrocioruro
565 de -terc. butilamino-2metil-3,4-dibenciloxiacetofenona
(punto de fusión 199-204° C.).

570 16 g. de la base preparada a partir del hidro-
cloruro por liberación con amoniaco acuoso, extracción
con éter y evaporación, se reducen en 100 ml. de etanol
con 0,73 g. de NaBH_4 , dejando reposar la mezcla durante
12 horas. Después de evaporación, de mezcla con agua, de
extracción con éter, y después de haber repetido la evapo-
575 ración, se obtiene en éter de petróleo el 1-(2-metil-3,4-
dibenciloxifenil)-2-terc.-butilaminoetanol cristalino
(punto de fusión 111-112° C.). Se hidrogenan 14 gr. de es-
te compuesto en 250 ml. de metanol con paladio sobre car-
bón como catalizador en condiciones normales. A continua-
ción se eliminan el catalizador y el disolvente y se ob-
tiene en acetonitrilo el 1-(2-metil-3,4-dihidroxi-fenil)-
580 2-terc.-butilaminoetanol, del cual se obtiene en acetato



346057

de etilo con la cantidad calculada de ácido benzóico etérico, el benzoato. Después de la recristalización en poco isopropanol, el benzoato funde a 179-181° C.

Ejemplo 15

585 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-butanol

De una manera análoga a la que se utilizó para el 2-metoxi-3,4-difenil-metilendihidroxiacetofenona en el ejemplo 5, se sintetiza la correspondiente butirofenona (temperatura de fusión 93-94° C.). Mediante bromación a 40° C. en benceno, se obtiene, a partir del anterior, la -bromo-2-metoxi-3,4-difenilmetilendihidroxi**butirofeno**na, la cual reacciona en etanol a 50-60° C. con 5 veces la cantidad de isopropilamina, dando la α -isopropilamino-2-metoxi-3,4-difenil-metilendihidroxi**butirofeno**na (punto de fusión del hidrocloreuro 93-94° C., en etanol). Haciendo hervir éste durante dos horas a reflujo con ácido clorhídrico metanólico al 15 %, se transforma en α -isopropilamino-2-metoxi-3,4-dihidroxi**butirofeno**na, cuyo hidrocloreuro funde a 188-190° C. con descomposición. 6 g. de este hidrocloreuro se hidrogenan en 100 ml. de metanol con platino como catalizador bajo condiciones normales. Después de eliminar el catalizador y el disolvente, se obtiene en metanol-acetonitrilo el hidrocloreuro de 1-(2-metoxi-3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-butanol (punto de fusión 220-222° C.).

605



346057

Ejemplo 16

Hidrocloruro de 1-(3,4-diacetoxi-2-metilfenil)-1-hidroxi-2-isopropil-aminoetano.

610 8 g. de hidrocloruro de 1-(3,4-diacetoxi-2-metilfenil)-1-oxo-2-isopropil-aminoetano (punto de fusión 156° C. en isopropanol) se hidrogenan en 80 ml. de metanol con 500 mg. de PtO₂ (prehidrogenado) hasta la absorción casi completa de la cantidad teórica de hidrógeno. Después de destilación del metanol, el hidrocloruro cristaliza en isopropanol, (punto de fusión 99° C.).

615

Ejemplo 17

Hidrocloruro de 1-(3,4-diacetoxi-2-metoxifenil)-1-hidroxi-2-isopropil-aminoetano.

620 12 g. de hidrocloruro de 1-(3,4-diacetoxi-2-metoxifenil)-1-oxo-2-isopropil-aminoetano, punto de fusión 166-167° C. se disuelven e hidrogenan en 100 ml. de metanol y con Pt como catalizador a 25° C. bajo presión normal. Después de aproximadamente media hora, la hidrogenación ha terminado. La solución se separa del catalizador evapora con vacío. El residuo aceitoso se disuelve en isopropanol caliente. Al enfriar cristaliza el hidrocloruro de 1-(3,4-diacetoxi-2-metoxifenil)-1-hidroxi-2-isopropil-aminoetano.

625

630 Esta solicitud, que corresponde a las depositadas en Alemania los días 18 y 20 de octubre de 1966 y 29



346057

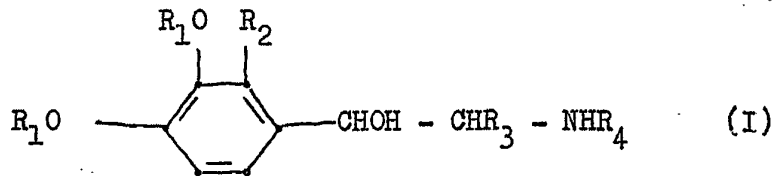
de noviembre de 1966, con los números B 89417, B 89476 y B 90062, respectivamente, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º. del Convenio de la Unión.

635

R E I V I N D I C A C I O N E S
=====

1). Procedimiento para la obtención de compuestos que tienen la fórmula general:

640



en la cual,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo,
R₂ un grupo alquilo o alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, que puede ser recto o ramificado, o un grupo ciclo alquilo con 5 ó 6 átomos de carbono,

645

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

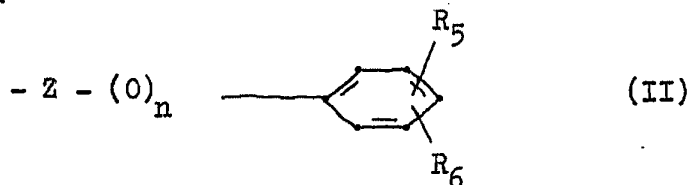
R₄ un grupo alquilo recto o ramificado, con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo ciclo alquilo con 7 átomos de carbono como máximo,

650

un grupo benzodioxanil-2-alquilo, en el cual el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono

o el grupo

655

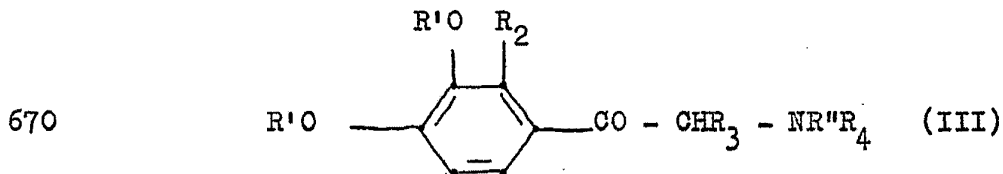


30 

346057

en el cual Z representa un grupo recto o ramificado de alquileo, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, n los números 0 ó 1, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, átomos de hidrógeno, grupos hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior o conjuntamente un grupo metileno-dioxi, con la restricción de que R₄ no representa un grupo isopropilo en caso de que R₁ represente un átomo de hidrógeno, y más todavía, que R₂ represente un grupo metilo o metoxi, y R₃ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo, discrecionalmente en forma de estereoisómeros puros o de pares de antípodas diastereoméricos y sus sales de adición con ácidos caracterizado por:

- reducir un compuesto que tiene la fórmula general



en la cual R' representa el grupo R₁ o un grupo adecuado, preferentemente separable por vía hidrolítica o hidrogenolítica, por ejemplo, un grupo acilo o bencilo, o ambos grupos R' en común y conjuntamente con el átomo de oxígeno un grupo acetal que contiene como hidrocarburos preferentemente el grupo difenilmetileno o el cicloexilideno, y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo de protección, preferentemente un grupo bencilo.

680 - eliminar del compuesto obtenido los grupos de protección, si existen algunos, acilar los grupos OH libres fenólicos,

346057

10



si se desea, así, opcionalmente, transformar las bases libres obtenidas en primer lugar en sus sales de adición con ácidos, las sales de adición con ácido obtenidas en primer lugar en sales con otros ácidos o en las bases libres.

685

2).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque incluye la reducción con hidrógeno y catalizadores de hidrogenación, preferentemente níquel Raney, platino o paladio o con hidruros complejos, especialmente con borohidruro sódico, o hidruro de aluminio-litio o según Meerwein-Ponndorf.

690

3).- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque incluye, en el caso de que los materiales de partida puedan estar presentes en forma estereoisomérica, la utilización de uno de los estereoisómeros como compuestos de partida.

695

4).- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque incluye la separación de los compuestos de fórmula general I, que contiene por lo menos dos centros asimétricos, en los pares de antípodas diastereoméricos.

700

5).- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque incluye la separación de los compuestos de fórmula general, I en los antípodas ópticos individuales.



346057

705

6).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHI-
DROXIFENILALCANOLAMINAS"

Esta Memoria consta de 30 hojas foliadas y mecano-
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid 14 de octubre de 1967

bo