



347222

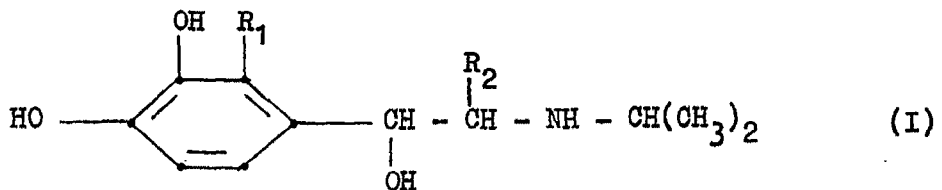
CERTIFICADO DE ADICION

a favor de:

C. H. BOEHRINGER SOHN; de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (Republica Federal Alemana) por: "PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 327.313 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIIDROXI-FENIL-ALCANOLAMINAS"

Memoria Descriptiva

La patente principal se refiere a la obtención de nuevas 3,4-dihidroxifenilalcanolaminas de fórmula general





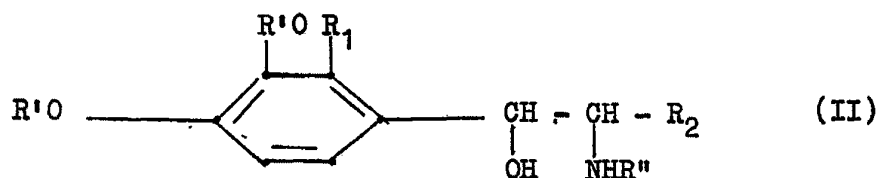
10

en la cual R_1 representan un grupo metil o metoxi y R_2 hidrógeno, el grupo etil o el grupo metil y sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables.

15

Se ha comprobado ahora que los compuestos de fórmula general anterior además de por los procedimientos de la Memoria principal, pueden también obtenerse utilizándose, métodos convencionales haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general

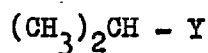
20



25

en la cual R' representa hidrógeno o un grupo de protección que pueden eliminarse hidrogenolíticamente o hidrolíticamente, preferentemente un grupo acilo o el hidrocarburo de un grupo acetal, por ejemplo el difenilmetileno o el grupo ciclohexilideno o el grupo bencilo, R'' representa hidrógeno o el grupo bencilo, y R_1 y R_2 son definidos como se indica anteriormente, con un compuesto de fórmula general

30



apropiado para la introducción del grupo isopropilo en el grupo amino.



35

40

Y representa preferentemente un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo de ácido aril o alquilsulfónico. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un agente fijador de ácido. Un grupo protector eventualmente presente en el producto obtenido se elimina de la manera convencional. Las sales de adición con ácido obtenidas primeramente, son convertidas opcionalmente en las bases libres o en las sales de otros ácidos.

45

Acidos apropiados son por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido benzoico, ácido ciclohexilsulfámico.

50

55

Si los productos finales de fórmula general I incluyen tan solo un átomo de carbono asimétrico, se separan en los antípodas ópticos si así se desea. En el caso de que estén presentes varios centros asimétricos, los racematos de los pares diastereómeros de los antípodas pueden separarse unos de otros de manera convencional y por su parte en sus antípodas respectivos. Para la separación de los antípodas ópticos, se utiliza preferentemente la cristalización fraccionada de sus sales con ácidos ópticamente activos. Para su administración los nuevos compuestos se



60

incorporan a los vehículos y excipientes acostumbrados en farmacia galénica. Formas convenientes de administración son suspensiones nebulizadoras, comprimidos, grageas granulados, supositorios, pomadas, soluciones y suspensiones.

Ejemplo

1-(3-4-dioxi-2-metilfenil)-1-oxi-2-isopropilaminoetano

65

Del clorhidrato de 1-(3,4-dioxi-2-metilfenil)-1-oxi-2-aminoetano- se libera la base (punto de fusión 212º C, descomposición a partir de 190º C). 0,2 mol de la base reaccionan en 250 ml. de dimetilformamida con 0,1 mol de éster isopropílico de ácido metansulfónico haciendo hervir en un baño maria y el exceso de 1-(3,4-dioxi-2-metilfenil)-1-oxi-2-aminoetano se separa en forma de sal del ácido metansulfónico.

70

El 1-(3,4-dioxi-2-metil-fenil)-1-oxi-2-isopropilamino-etano se obtiene a partir del filtrado.

75

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 29 de Noviembre de 1966 con el número B 90 061 se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

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

=====

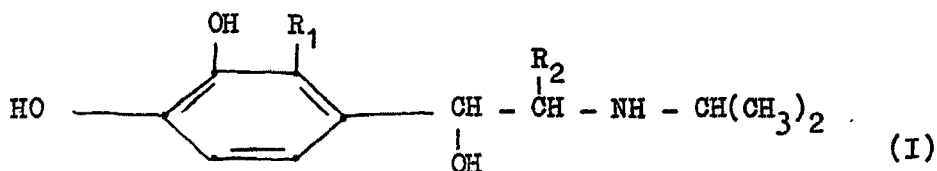
80

1).- Perfeccionamientos introducidos en el objeto de la patente principal nº 327.313 por: "Un procedimiento para la obtención de 3,4-dihidroxi-fenil-alcanola-



minas de fórmula general

85

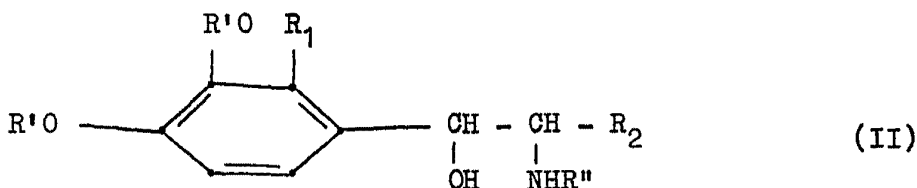


90

en la cual R_1 representa el grupo metilo o el grupo metoxi y

R_2 hidrógeno, el grupo metilo o el grupo etilo opcionalmente en forma de estereoisómeros puros y pares de antipodas diastereómeros y sus sales de adición con ácidos caracterizados por hacerse reaccionar un compuesto de fórmula general

95



100

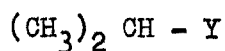
en la cual

R' representa hidrógeno o un grupo de protección que puede eliminarse hidrolíticamente o hidrogenolíticamente, preferentemente un grupo acilo o el hidrocarburo de un grupo acetal, por ejemplo el difenilmetileno o el ciclohexilideno o el grupo bencilo,

105

R'' representa hidrógeno o el grupo bencilo y R_1 y

R_2 están definidos como se indica anteriormente con un compuesto de fórmula general





110

en la cual

Y representa un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo de ácido aril o alquil sulfónico; en eliminar a continuación los grupos de protección eventualmente presentes, y en convertir los productos obtenidos, si se desea, en las bases libres o en las sales de adición con ácidos.

115

2).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque se separan en sus antípodas ópticos los compuestos de fórmula general I.

120

3).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque se separan los productos de reacción en sus pares de antípodas diastereómeros si existen compuestos de varios centros asimétricos.

125

4).- "PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 327.313 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIDROXI-FENIL-ALCANOLAMINAS".

Esta Memoria consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 16 de Noviembre de 1967