



Case 4-2941/GC 342⁺

373998

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE 604 A61
SUBCLASE c k

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE FENILETILAMINAS ORTO+SUBSTITUIDAS" a favor de la firma J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a fenetilaminas sustituidas en orto, más particularmente a derivados de la 2-hidroxi-fenetilamina, que tienen propiedades farmacológicas útiles, a procedimientos para su preparación y a

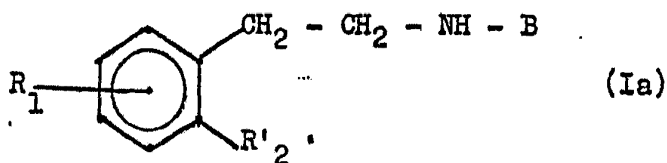
5. composiciones que contienen estos compuestos como ingrediente activo.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula I-a

POOR
QUALITY



373908



5. en la que
 R_1 representa, hidroxilo, cloro o alcoxilo inferior o alquilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo;
10. R'_2 representa hidroxilo o metoxilo, y
B representa alquilo, iscalquilo o cicloalquilo (en cada caso con 3 a 8 átomos de carbono inclusive) o el grupo $-CR_3R_4R_5$ (donde R_3 , R_4 y R_5 representan cada uno metilo o etilo),
15. y sus sales de adición de ácido tienen valiosas propiedades farmacológicas. Las pruebas de laboratorio en los animales de sangre caliente han demostrado que los compuestos de la fórmula Ia y en particular sus sales de adición de ácido compatibles fisiológicamente, son capaces de disminuir la presión sanguínea. Esto indica que dichos compuestos y
20. dichas sales son útiles como agentes hipotensores, por ejemplo en la hipertensión.

Las expresiones "alquilo inferior" y "alcoxilo"



373998

- inferior" definen grupos alquílicos y alcoxílicos que comprenden de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive. Representantes de los grupos alquílicos inferiores son, pues, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
5. butilo secundario y butilo terciario. Se prefieren metilo y etilo. Ejemplos de grupos alcoxílicos inferiores son los grupos de metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y butoxilo. La expresión "alquilo" define un radical hidrocarburo alifático saturado, sin ramificar, que comprende de 3 a 8
10. átomos de carbono inclusive y que está ligado al átomo de nitrógeno por el átomo primero, segundo o tercero respectivo. Representantes de tales grupos alquílicos son los grupos de 1- y 2-propilo, 1- y 2-butilo y 1-, 2- y 3-pentilo, -hexilo, -heptilo y -octilo. "Isoalquilo" define un radical
15. hidrocarburo saturado, ramificado terminalmente, de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (donde n es igual a 0 o a un número entero por valor de 1 a 5, inclusive). Grupos isoalquílicos de esta índole son isopropilo, isobutilo, isopentilo (3-metilbutilo), isohexilo (4-metilpentilo), isoheptilo (5-
20. -metilhexilo) e isooctilo (6-metilheptilo). Grupos cicloalquílicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Una serie de fenetilaminas substituidas en orto, primarias, secundarias y terciarias, son ya conocidas. No

25. se ha informado de actividad hipotensora para ninguno de

373998



estos compuestos. Así, la conocida 2-hidroxifenetilamina y sus derivados N-metílicos y N,N-dimetílicos aumentan la presión de la sangre lo mismo que hacen gran número de

5. otras fenetilaminas, conocidas como aminas simpaticomiméticas. Se ha sintetizado y ensayado el compuesto, desconocido hasta ahora, N-etil-2-hidroxifenetilamina; también él demuestra actividad presora.

Se han descrito fenetilaminas orto-substituidas estructuralmente afines; por ejemplo, por Horii e Inoi,

10. Yakugaku Zasshi 77, 1095-1100 (1957), y en la memoria de la patente norteamericana Nº 2.525.674, informes que revelan aminas secundarias derivadas de la alfa-metil-beta-(2-metoxifenil)etilamina, y en la memoria de la patente japonesa Nº 3572/61, que revela derivados semejantes de la
15. beta-metil-beta-(2-metoxifenil)etilamina. Aunque se ha informado de actividad biológica para una serie de estos compuestos, ninguno de ellos se ha descrito como provisto de propiedad hipotensora. Así, el alfa-(2-metoxifenil)-
20. -beta-metilaminopropano es conocido como agente terapéutico útil, que, sin embargo, esta contraindicado en la hipertensión; véase Merck-Index, 7ª edición (1960), pág. 669.

Es por lo tanto objeto de este invento proporcionar nuevos derivados de 2-hidroxi- y 2-metoxi-fenetilamina con una propiedad inesperada y útil, a saber, actividad

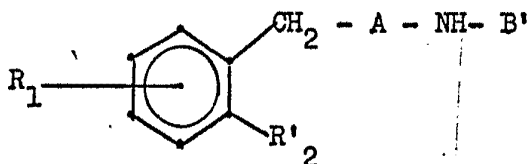
25. reductora de la presión de la sangre en los animales de sangre caliente.

373998



Los compuestos de la fórmula I-a y sus sales de adición de ácido se preparan por reducción de un compuesto de la fórmula II

5.



(II)

en la que

10. A representa el grupo carbonílico o el grupo metilénico;
15. B' tiene el significado expuesto antes para B y además puede representar también alcancilo o isoalcancilo, provistos de 3 a 8 átomos de carbono, inclusive, con tal de que únicamente uno de los símbolos A y B' comprenda un grupo de carbonilo; y

R_1 y R'_2 tienen el significado que se ha definido en fórmula I-a



373998

- en un disolvente inerte, por medio de un hidruro metálico complejo o por medio de borano o diborano; conversión, si se desea, de un producto en el que R_1 es alcoxilo inferior y/o R'_2 sea metoxilo en el respectivo compuesto en el que R_1 y/o R'_2 sea hidroxilo, por escisión de éter; y conversión si se desea de un producto en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.
- 5.

- Las expresiones "alcanoilo" e "isoalcanoilo" definen radicales alcanóilicos que corresponden a los grupos alquílicos o isocalquílicos definidos en la fórmula I-a.
- 10.

- Dicha reducción se lleva a cabo con borano, diborano o un hidruro metálico complejo, como borohidruro sódico en presencia de cloruro de aluminio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutil-aluminio, etc. y en presencia de un disolvente orgánico inerte aprótico, de preferencia un disolvente de tipo etéreo, como el tetrahydrofurano, el éter etílico, etc. Es aconsejable excluir la humedad y, sobre todo cuando se utiliza borano o diborano, actuar en atmósfera inerte (por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno). En sus fases iniciales, la reacción se modera por el control de la temperatura mediante refrigeración; la reacción completa se asegura por calentamiento, de ordinario a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. Los productos se aíslan por las técnicas convencionales.
- 15.
- 20.

25. Los materiales de partida de la fórmula II son

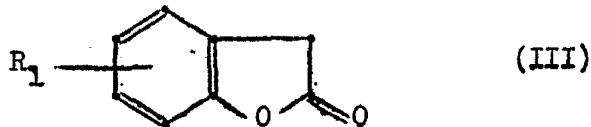


373998

amidas en las que uno de los grupos A o B' incluye la función carbonílica.

Las amidas de la fórmula II en que A representa el grupo carbonílico pueden obtenerse, por ejemplo, median-

5. te tratamiento de una isocumaranona (2-oxo-1,2-dihidrobenczo[b]furano) de la fórmula III



10.

donde R_1 tiene el significado que se ha definido en la fórmula I-a,

con una amina de la fórmula H_2N-B (donde B tiene el mismo significado que se ha atribuido en la fórmula I-a). Estas

15. amidas se obtienen por mezcla de los reactivos, si se quiere en un disolvente inerte (por ejemplo, benceno). Para acelerar la reacción puede aplicarse calentamiento suave (por ejemplo, a la temperatura de reflujo). Las amidas se aislan por procedimientos convencionales, en forma cristalina o líquida y por lo general tienen pureza suficiente
20. para que puedan usarse en el proceso de reducción anterior sin más purificación.

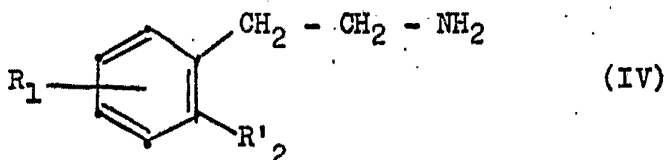
Las isocumaranonas de la fórmula III son conoci-



373998

das o bien pueden prepararse a partir de materiales conocidos, según se describe con más detalle en los Ejemplos adjuntos.

5. Las amidas de la fórmula II en las que B' es n-alcanoilo pueden prepararse por alcanoilación de una amina primaria de la fórmula IV



donde R₁ y R'₂ tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la fórmula I-a.

15. Agentes alcanoilantes idóneos son, por ejemplo, los anhídridos n-alcánicos; las técnicas de alcanoilación que se emplean son las convencionales.

Cierto número de aminas primarias de la fórmula IV son conocidas, mientras otras pueden prepararse, por ejemplo mediante reducción de las fenilacetamidas respectivas.

20. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar con mayor detalle como se realiza el procedimiento de acuerdo con el invento y no deben entenderse como limitativos de éste. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



373998

EJEMPLO 1

(a) Clorhidrato de N-n-propil-2-hidroxifenetilamina

5. Se añade a gotas en el curso de una hora una solución de N-n-propil-2-hidroxifenilacetamida (punto de fusión, 65°, con descomposición; 19,32 g) en tetrahidrofurano anhidro (300 cc) a una solución, agitada, de borano 1-molar en tetrahidrofurano anhidro (300 cc), a 0° y bajo nitrógeno.

10. Terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional en reflujo por 4 horas. Se enfría la solución (0°) y luego se la acidifica cuidadosamente por adición de ácido clorhídrico 3-n (700 cc) y se extrae el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. Se recoge el producto bruto, insoluble, y se le seca al aire. La recristalización de este material en etanol/éter da el clorhidrato de propilamina del título, con punto de fusión de 187° (descomposición).

15. El material de partida se prepara así:

(b) N-n-propil-2-hidroxifenilacetamida

20. Se añade a gotas una solución de n-propilamina (20 cc) en benceno (50 cc) a una solución agitada de isocumarona (15 g) en benceno anhidro (150 cc). Terminada la adición, se agita la mezcla reaccional límpida por 1/2 hora a la temperatura ambiente y luego se la somete a reflujo a temperatura del baño de vapor por 1/2 hora más. Se extrae el disolvente por destilación y se agita enérgi-



373998

camente el residuo oleoso en 200 cc de éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°), con lo cual el producto se separa en forma de un sólido cristalino e incoloro, de punto de fusión 65° (descomposición).

5. EJEMPLO 2

(a) Clorhidrato de N-n-butil-2-hidroxifenetilamina

- Se añade agotas una solución de N-n-butil-2-hidroxifenilacetamida oleosa (31 g) en tetrahidrofurano anhidro (200 cc) a una solución de borano en tetrahidrofurano (300 cc de solución 1-molar), a 0° y bajo nitrógeno. Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por 4 horas. A la mezcla reaccional enfriada (0°), se añade con precaución ácido clorhídrico acuoso (580 cc de 3-n) y se extrae el tetrahidrofurano por destilación. Se recoge el material insoluble, se le lava con un poco de ácido clorhídrico acuoso y se le recristaliza en metanol/éter, lo que da el producto, de punto de fusión 190° (descomposición).

El material de partida se prepara así:

20. (b) N-n-butil-2-hidroxifenilacetamida

Se añade a gotas una solución de n-butilamina (15 cc) en benceno (50 cc) a una solución agitada de isocuma-

= 11 =
373998



ranona (17 g) en benceno (100 cc), a la temperatura ambiente. Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por 1/2 hora y se separan los disolventes por destilación a presión reducida, lo que da la amida en forma de un aceite.

5. EJEMPLO 3

(a) Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-fenetilamina

- Se añade a gotas una solución de N-isopropil-2-hidroxi-fenilacetamida (punto de fusión, 117-118°; 12,0 g) en tetrahidrofurano (125 cc) a una solución agitada de borano en tetrahidrofurano (188 cc de solución 1-molar), mantenida a 0° bajo nitrógeno. Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por 4 horas. Una vez enfriada la mezcla reaccional, se la acidifica cuidadosamente por adición de ácido clorhídrico acuoso (740 cc de 3-n) y luego se separa el tetrahidrofurano por destilación. Se basifica el residuo acuoso por adición de hidróxido amónico (100 cc de 9-n) y se extrae a fondo con éter la solución resultante. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico y se concentran bajo presión reducida. Se recoge en etanol (35 cc) el residuo oleoso, se añade cloruro de hidrógeno etanólico (7,8 cc de 8,7-n) y se diluye la solución con éter (200 cc). Se recoge el precipitado, de



373998

punto de fusión 169° (descomposición), y se le recrystaliza en etanol/éter, lo que da el producto en forma del clorhidrato, de punto de fusión 169,5° (descomposición).

El material de partida se prepara así:

5. (b) N-isopropil-2-hidroxifenilacetamida

Se somete a reflujo por una hora una mezcla de isocumaranonona (19,8 g) e isopropilamina (300 cc) y luego se extrae por destilación la amina sobrante. Se disuelve el residuo en benceno caliente y se evapora la solución bencénica hasta cristalización incipiente. Se recogen los cristales precipitados y se los combina con una segunda cosecha, obtenida por ulterior concentración de las aguas madres. La recrystalización del sólido en benceno/hexano da la amida isopropílica en forma de cristales blancos, de punto de fusión 117-118°.

EJEMPLO 4

(a) Clorhidrato de N-secubutil-2-hidroxifenetilamina

Se añade a gotas en un período de una hora una solución de N-secubutil-2-hidroxifenilacetamida (punto de fusión 63°; 12,44 g) en 150 cc de tetrahidrofurano anhidro a una solución agitada de borano 1-molar en tetrahidrofurano anhidro (180 cc), a 0°C y bajo nitrógeno, Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por



373998

- 4 horas. Se enfría la mezcla reaccional y luego se la acidifica por adición de ácido clorhídrico 3-n (580 cc) y se elimina el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. A continuación se hace básica (pH 9) con amoníaco acuoso la
5. mezcla acuosa residual y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan una vez con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el éter en un evaporador giratorio y se seca el residuo todavía por destilación azeotrópica en benceno. Se obtiene la amina, en forma de un
10. aceite, que se disuelve en 300 cc de éter anhidro. Por la solución etérea, enfriada (0°) y vigorosamente agitada, se hace burbujear por una hora cloruro de hidrógeno seco. Luego se agita la mezcla a la temperatura ambiente por una hora más y se recoge por filtración el clorhidrato insoluble, de
15. punto de fusión 148° (descomposición). La recristalización en etanol/éter da el producto, de punto de fusión 149° (descomposición).

El material de partida se prepara así:

(b) N-secubutil-2-hidroxifenilacetamida

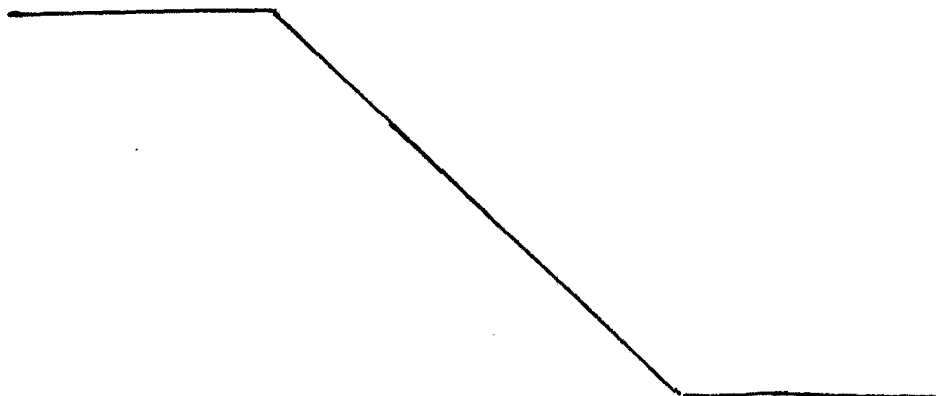
20. Se añade a gotas una solución de butilamina secundaria en 50 cc de benceno a una solución agitada de isocumarona (15 g) en benceno anhidro (100 cc). Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo sobre baño de vapor, por 1/4 de hora, y luego se elimina el disol-

373998



vente por destilación. El aceite residual, agitado en éter de petróleo (de punto de ebullición 30 a 60°) a 0° por una hora, da la amida, que se separa en forma de un sólido cristalino e incoloro, de punto de fusión 63°.

5. (c) A partir de N-isobutil-2-hidroxifenilacetamida, hecha a base de isocumaranona e isobutilamina según el procedimiento expuesto en la sección (b), se obtiene, por el procedimiento descrito en la sección (a), el clorhidrato de N-isobutil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 235-236°.
10. (d) Utilizando isoamilamina en lugar de butilamina secundaria en la forma que se ha descrito en la sección (b) y reduciendo por el procedimiento indicado en la sección (a) la amida así obtenida, se consigue clorhidrato de N-(3-metilbutil)-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 215-216° (descomposición).
15. (e) Reemplazando en el procedimiento expuesto en la sección (b) la butilamina secundaria por 4-metilpentilamina y reduciendo del modo que se ha descrito en la sección (a) la amida así obtenida, se consigue clorhidrato de N-(4-metilpentil)-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 137-138,5°.
- 20.



373998



EJEMPLO 5

(a) Clorhidrato de N-tercibutil-2-hidroxifenetilamina

- Se añade a gotas una solución de N-tercibutil-2-hidroxifenilacetamida (28 g) en tetrahidrofurano (125 cc)
5. a una solución agitada de borano en tetrahidrofurano (400 cc de solución 1-molar), mantenida a 0° y bajo nitrógeno. Después de la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por 4 horas. La mezcla reaccional, una vez enfriada, se acidifica por adición cautelosa de ácido clorhídrico
10. acuoso (800 cc de 3-n) y luego se extrae el tetrahidrofurano por destilación. Se separa un aceite, el cual cristaliza parcialmente con el reposo. Se seca el material insoluble por destilación azeotrópica con etanol/benceno y se tritura el residuo con éter. El material cristalino, recristalizado
15. en etanol/éter, da el producto, de punto de fusión 239° (descomposición).

El material de partida se prepara así:

(b) N-tercibutil-2-hidroxifenilacetamida

- Se somete a reflujo por 15 horas una solución de
20. lactona de ácido 2-hidroxifenilacético (18,3 g) en butilamina terciaria (175 cc) y luego se extrae por destilación el exceso de amina. Se disuelve el residuo en benceno y, evaporando hasta sequedad bajo presión reducida, se obtiene la



373008
amida, que no necesita más purificación.

EJEMPLO 6

(a) Clorhidrato de N-ciclopropil-2-hidroxifenetilamina

- En un periodo de una hora, se añade una solución de
5. N-ciclopropil-2-hidroxifenilacetamida (punto de fusión, 125°, con descomposición; 19,12 g) en tetrahidrofurano anhidro (250 cc) a una solución agitada de borano 1-molar en tetrahidrofurano anhidro (250 cc), a 0° y bajo nitrógeno. Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por
 10. 4 horas. Luego se enfría la mezcla reaccional (0°), se la acidifica por adición de ácido clorhídrico 3-n (7 cc) y se elimina el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. Se hace básico (pH 9) el residuo con amoníaco acuoso diluido y se le extrae a fondo con éter.
 15. Los extractos etéreos, combinados, se lavan una vez con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del éter en un evaporador giratorio da la amina deseada, en forma de un aceite. Se hace burbujear cloruro de hidrógeno anhidro por una solución, agitada, de la amina en éter
 20. anhidro (500 cc), durante una hora. Se recoge el clorhidrato cristalino e incoloro que se forma y se le lava bien con éter. La recrystalización en metanol/éter da el producto, de punto de fusión 168°.

373998



El material de partida se prepara así:

(b) N-ciclopropil-2-hidroxifenil-acetamida

- Se añade a gotas en un periodo de 15 minutos una solución de ciclopropilamina (20 g) en benceno (50 cc) a
5. una solución agitada de isocumarona (20 g) en benceno anhidro (100 cc). Se agita la mezcla por 1/2 hora a la temperatura ambiente y luego se la somete a reflujo a temperatura de baño de vapor por 15 minutos. Se elimina el disolvente por destilación y se añade a la mezcla caliente éter
10. de petróleo (50 cc). Después del enfriamiento, la amida se separa, es recogida y se la lava bien con benceno; punto de fusión: 125° (descomposición).

EJEMPLO 7

(a) Clorhidrato de N-ciclopentil-2-hidrofenetilamina

15. Se añade a gotas en el curso de una hora una solución de N-ciclopentil-2-hidrofenilacetamida (punto de fusión, 128°, con descomposición; 13,16 g) en tetrahidrofurano anhidro (200 cc) a una solución agitada de borano 1-molar en tetrahidrofurano anhidro (180 cc), a 0° y bajo nitrógeno.
20. Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por 4 horas. Una vez enfriada (0°) la mezcla reaccional, se la acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico 3-N



373998

- (550 cc) y se elimina el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. Luego se deja reposar por 15 horas la mezcla acuosa residual, se recoge el material insoluble y se le seca al aire. La recristalización en etanol/éter da
5. el producto, de punto de fusión 201° (descomposición).

El material de partida se prepara así:

(b) N-ciclopentil-2-hidroxifenilacetamida

- Se añade a gotas una solución de cilopentilamina (15 cc) en benceno (50 cc) a una solución agitada de isocumarona (15 g) en benceno anhidro (100 cc). Terminada la
10. adición, se somete a reflujo sobre un baño de vapor por 1/2 hora la mezcla reaccional límpida que resulta y a continuación se elimina el disolvente (unos 50 cc) por destilación. Se recoge el sólido que se forma con el enfriamiento
15. y se le lava a fondo con benceno frío. La amida tiene un punto de fusión de 128° (descomposición).

EJEMPLO 8

(a) Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-3-metoxifenetilamina

- Se añade a gotas en el curso de una hora una solución de N-isopropil-2-hidroxi-3-metoxi-fenilacetamida
20. (punto de fusión, 135-136°; 19,3 g) en tetrahidrofurano



373998

- anhidro (350 cc) a una solución, agitada y enfriada (0^o), de borano 1-molar en tetrahidrofurano anhidro (300 cc), bajo nitrógeno. Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por 4 horas. La mezcla reaccional, una vez
5. enfriada (0^o), se acidifica con ácido clorhídrico acuoso (700 cc de 3-n) y luego se elimina el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. Se enfría la mezcla, se la basifica (pH 9) por adición de amoníaco acuoso y luego se la extrae con éter. Los extractos etéreos se
10. lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del éter en un evaporador giratorio da la isopropilamina en forma de un aceite incoloro. Por una solución agitada de la amina en éter anhidro (500 cc) se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro por una hora y se
15. agita la mezcla por una hora más. Se recoge el clorhidrato de la amina, se le lava con éter, se le seca al aire y se le recrystaliza en metanol/éter; punto de fusión, 179-180^o.

El material de partida se prepara así:

(b) Cloruro de 2,3-dimetoxifenilacetilo

20. Se añade a gotas una solución de ácido 2,3-dimetoxifenilacético (101 g) en benceno (300 cc) a una solución agitada de cloruro de tiónilo (100 cc) en benceno (200 cc). Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por 2 horas y, en un evaporador giratorio, se eliminan a la tem-

= 20 =
373998



peratura ambiente el exceso de reactivo y el disolvente, lo que da el cloruro de ácido, que puede usarse en la etapa siguiente sin más purificación.

(c) 7-Metoxi-2-oxo-2,3-dihidrobencofurano

5. Se añade despacio a 0° una solución de cloruro de 2,3-dimetoxifenilacetilo (43 g) en disulfuro de carbono (200 cc) a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (53,2 g) en disulfuro de carbono (1400 cc). Terminada la adición, se agita la mezcla a 0° durante 24 horas. Luego
10. se la vierte en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (500 cc) y hielo, se separa la capa de disulfuro de carbono y se lava con éter la capa acuosa. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación de los disolventes bajo
15. presión reducida da un residuo oleoso, que se destila en vacío. El producto se recoge a 115°/0,005 Torr y se solidifica de inmediato.

(d) N-isopropil-2-hidroxi-3-metoxifenilacetamida

20. Se añade a gotas en el curso de 1/2 hora una solución de isopropilamina (22 cc) en benceno (50 cc) a una solución agitada de 7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidrobencofurano (22 g) en benceno (150 cc). Terminada la adición, se somete la solución a reflujo a temperatura de baño de vapor, por



373998

- 15 minutos, y luego se la concentra hasta la mitad del volumen. Se agita enérgicamente la mezcla y se le añade éter de petróleo (50 cc). Se recoge la materia sólida, se la lava bien con benceno y se la seca al aire, lo que da la
5. amida deseada, de punto de fusión 135-136°.
- (e) Utilizando en el procedimiento que se ha descrito en la sección (d) n-butilamina en lugar de isopropilamina y reduciendo según el procedimiento descrito en la sección (a) la amida así obtenida, se consigue clorhidrato de N-n-butil-
10. -2-hidroxi-3-metoxifenetilamina, de punto de fusión 177-178°.

EJEMPLO 9

(a) Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-3-metilfenetilamina

- Se añade a gotas, a 0° y bajo nitrógeno, una solución de N-isopropil-2-hidroxi-3-metilfenilacetamida (punto de fusión, 141-142,5°; 18 g) en tetrahidrofurano seco
15. (60 cc) a una solución agitada de borano en tetrahidrofurano (175 cc de solución 1-molar). Terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional a temperatura de reflujo por cuatro horas. A la mezcla reaccional, una vez enfriada,
20. se añade cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso (250 cc de 3-n) y luego se elimina el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida, hasta cristalización .



373998

incipiente. Se deja reposar la mezcla reaccional por 15 horas, se recoge el sólido resultante y se le seca por destilación azeotrópica con etanol/benceno. Dos recristalizaciones en metanol/éter dan el producto, de punto de fusión

5. 181-182,5°.

El material de partida se prepara así:

(b) Cloroglixilato de o-tolilo

10. En un período de 50 minutos se añade una solución de o-cresol (112,5 g) en benceno anhidro (560 cc) a una solución agitada de cloruro de oxalilo (143,3 g) en benceno (1030 cc), mantenida en reflujo por calentamiento externo. Terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional en reflujo por 8 horas, se eliminan por destilación el disolvente bencénico y el exceso de cloruro de oxalilo
15. y se destila el residuo a presión reducida, lo que da el cloruro de ácido (cloruro de ácido 2-hidroxi-3-metil-fenilglioxálico) en forma de un aceite amarillo, de punto de ebullición 106°/10 Torr, $n_D^{25} = 1,5123$.

(c) 2,3-Dioxo-7-metil-2,3-dihidrobencofurano

20. En un período de 90 minutos se añade una solución de cloroglixalato de o-tolilo (148,1 g) en 1,1,2,2-tetracloroetano (180 cc) a una suspensión, enfriada con hielo, de cloruro de aluminio (115 g) en tetracloroetano



373998

- simétrico (420 cc). Luego se agita la mezcla reaccional por 15 horas a la temperatura ambiente, se la enfria y se le añaden ácido clorhídrico acuoso (400 cc de 3-n) y luego agua. Se diluye la mezcla con un poco de cloroformo, para
5. separar la emulsión, y se aparta la capa orgánica. Se lava ésta con ácido clorhídrico 3-n, luego con agua y por último con un poco de solución saturada de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato magnésico y se la exime de la mayor parte de los disolventes bajo presión reducida. Al diluir el resi-
10. duio con tetracloruro de carbono se separan cristales amarillos, que se recogen y se secan; punto de fusión, 97-128°.

(d) Lactona de ácido 2-hidroxi-3-metil-mandélico

- Se sacude bajo hidrógeno, a la presión atmosférica, una mezcla de 2,3-dioxo-7-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furano
15. (30 g) y carbón paladiado al 10% (3 g) en ácido acético (750 cc). La absorción de hidrógeno cesa cuando se han consumido unos 4175 cc de éste. Se filtra la solución y se la exime del disolvente bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éter y se lava con solución de bicarbonato sódico y luego con un poco de agua. Se seca la solución
20. sobre sulfato magnésico y, eliminando el disolvente bajo presión reducida, se ohtiene la lactona en forma de un aceite amarillo.



373008

(e) 7-Metil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[b]furano

- Se deja reposar a la temperatura ambiente por 25 minutos una mezcla de fósforo rojo (1,61 g), yodo (0,537 g) y ácido acético glacial (20 cc) y luego se le añade una
5. solución de lactona de ácido 2-hidroxi-3-metil-mandélico (7,3 g) en ácido acético (9 cc) y agua (0,54 cc). La mezcla reaccional resultante se agita en reflujo por 3 horas. Luego se la filtra en caliente y se vierte el filtrado en una solución, bien agitada, de bisulfito sódico (2,5 g) en agua
10. (100 cc). Después de agitar la mezcla por una hora, se recoge el producto cristalino, se le lava bien con agua y se le seca. La sublimación a $80^{\circ}/5 \times 10^{-3}$ Torr de la lactona en forma de cristales de color amarillo pálido y punto de fusión $95-96,5^{\circ}$.

15. (f) N-isopropil-2-hidroxi-3-metilfenilacetamida

- Se añade isopropilamina (15 cc) a una solución agitada de 7-metil-2-oxo-1,2-dihidrobenczo[h]furano (15 g) en benceno seco (130 cc). Se agita la solución resultante por 15 minutos a la temperatura ambiente, luego por una
20. hora a 50° y por último por 2 horas a temperatura de reflujo. Se elimina el benceno bajo presión reducida, hasta cristalización incipiente, y a continuación se deja reposar la mezcla por 15 horas. La amida blanca y cristalina que



373008

se recoge tiene, después de secada, un punto de fusión de 141-142,5°.

EJEMPLO 10

(a) Clorhidrato de N-n-octil-2-hidroxifenetilamina

5. Se añade a gotas, a 0° y bajo nitrógeno, una solución de N-n-octil-2-hidroxifenilacetamida (punto de fusión, 42-49°; 22,6 g) en tetrahidrofurano (60 cc) a una solución de borano en tetrahidrofurano (172 cc de 3-n). Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo por
10. 4 horas. Luego se la enfria, se le añade cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso (250 cc de 3-n) y se separa el tetrahidrofurano por destilación. El producto se segrega del residuo acuoso y es recogido, secado por destilación azeotrópica con benceno/etanol y recristalizado por dos
15. veces en metanol/éter; punto de fusión, 107-109°.

El material de partida se prepara así:

(b) N-n-octil-2-hidroxifenilacetamida

20. Se añade n-octilamina (12 cc) a una solución de isocumarona (12 g) en benceno (130 cc) y la solución resultante, de color amarillo claro, se agita a 70° por 4 horas y luego a la temperatura ambiente por 2 días. A continua-



373998

- ción se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida y una solución en éter del aceite residual se lava con ácido clorhídrico acuoso (3-n) y luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico y por último se concentra bajo presión reducida, hasta obtener un aceite pesado, que cristaliza despacio. Punto de fusión, 42-49°.
- 5.

EJEMPLO 11

(a) Clorhidrato de N-ciclooctil-2-hidroxifenetilamina

- Se añade a gotas, a 0° y bajo nitrógeno, una
10. solución de N-isopropil-2-hidroxifenilacetamida (punto de fusión, 96-108°; 26,3 g) en tetrahidrofurano anhidro (80 cc) a una solución de borano en tetrahidrofurano (202 cc de solución 1-molar). Terminada la adición, se somete la
15. mezcla reaccional a reflujo por 4 horas, se añade cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso (295 cc de 3-n) a la mezcla reaccional enfriada y luego se extrae el disolvente por destilación. Se recoge el precipitado y se le lava con ácido clorhídrico acuoso 3-n. El sólido, secado por
20. destilación azeotrópica con etanol/benceno y luego recristalizado en metanol/éter, da el producto en forma de cristales blancos, de punto de fusión 133-137° (descomposición).

El material de partida se prepara así:

= 27 =

373908



(b) N-ciclooctil-2-hidroxifenilacetamida

- Se somete a reflujo por una noche una mezcla de isocumaranona (15 g), ciclooctilamina (20 cc) y benceno (150 cc) y luego se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. Se disuelve el residuo en éter y se le lava, primeramente con ácido clorhídrico acuoso 2-n y luego con agua. Se seca la solución etérea sobre sulfato magnésico y se la concentra hasta presión reducida, lo que da la amida en forma de un aceite pesado, que cristaliza; punto de fusión, 96-108°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 12

La reducción de las amidas siguientes:

- N-isopropil-2,6-dihidroxifenilacetamida, de punto de fusión 90° (descomposición).
15. N-isopropil-2-hidroxi-5-metilfenilacetamida, de punto de fusión 145° (descomposición).
- N-isopropil-2-hidroxi-4-metoxifenilacetamida, de punto de fusión 85° (descomposición),
- N-isopropil-2-hidroxi-5-metoxifenilacetamida (aceite) y
20. N-isopropil-2-hidroxi-5-clorofenilacetamida, de punto de fusión 178-179°,
- con diborano en tetrahidrofurano, de la manera que se ha descrito en cualquiera de los Ejemplos 1 a 11, da las aminas



373998

siguientes:

- (a) clorhidrato de N-isopropil-2,6-dihidroxifenetilamina, de punto de fusión 144° (descomposición),
- (b) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-metilfenetilamina, de punto de fusión 162° (descomposición),
- (c) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-4-metoxifenetilamina, de punto de fusión 152° (descomposición),
- (d) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-metoxifenetilamina, de punto de fusión 117° (descomposición) y
10. (e) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 199° (descomposición).

Los materiales de partida necesarios se obtienen según se ha descrito en los Ejemplos anteriores, a partir de las aminas apropiadas y las isocumaranonas siguientes:

15. 2-oxo-4-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[b]furano,
2-oxo-5-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furano,
2-oxo-6-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]furano,
2-oxo-5-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]furano y
2-oxo-5-cloro-2,3-dihidrobenczo[b]furano.

20. Las isocumaranonas necesarias pueden prepararse así:

Se hidroliza con hidróxido sódico 2,6-dimetoxifenilacetónitrilo (obtenido, por ejemplo, del ácido 2,6-dime-



373008

- toxibenzoico por esterificación, reducción al alcohol bencílico con berano, conversión al cloruro bencílico con cloruro de tionilo y tratamiento con cianuro sódico), lo que da ácido 2,6-dimetoxifenilacético, de punto de fusión 149-150°. Se
5. trata éste con ácido bromhídrico al 48%, lo que da ácido 2,6-dihidroxifenilacético, el cual se cicliza luego con ácido p-toluensulfónico para formar 2-oxo-4-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[b]furano, de punto de fusión 138-140°. El
10. 2-oxo-5-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furano, de punto de fusión 73-74°, se obtiene de manera análoga del 2-metoxi-5-metilfenilacetónitrilo.

- De manera semejante se obtiene 2-oxo-5-cloro-2,3-dihidrobenczo[b]furano, de punto de fusión 132°, partiendo del ácido 2-hidroxi-5-clorofenilacético, por cierre del anillo con ácido p-toluensulfónico.
- 15.

- El 2-oxo-5-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]furano, de punto de fusión 90-91°, se obtiene del cloruro de 2,5-dimetoxifenilacetilo por adición de una solución de 23,2 g del cloruro de ácido en 100 cc de disulfuro de carbono a una suspensión de 28 g de cloruro de aluminio anhidro en 700 cc del mismo disolvente, bajo nitrógeno y/0°. Terminada la adición, se agita la mezcla a 0° por 24 horas y luego se la descompone en una mezcla de 400 cc de ácido clorhídrico y hielo. Se separa la capa acuosa y se la extrae con cloro-
- 20.



- formo, se combinan los extractos y la fase orgánica y se lava la combinación con agua, con hidróxido sódico acuoso y otra vez con agua. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora la solución orgánica bajo presión reducida,
5. lo que da el compuesto deseado, el cual puede purificarse todavía por destilación a 115-117°/0,05 Torr.

EJEMPLO 13

Clorhidrato de N-n-butil-5-cloro-2-hidroxifenetilamina

- (a) Se añade a gotas una solución de N-n-butil-5-
10. -cloro-2-hidroxifenilacetamida (31,7 g) en tetrahidrofurano anhidro (160 cc) a una solución 1-molar, agitada y enfriada (0°), de borano en el mismo disolvente (288 cc), bajo capa de nitrógeno. Terminada la adición, se somete la mezcla resultante a reflujo por 4 horas. La mezcla enfriada (0°)
15. se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 3-n (380 cc) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Después de una noche de reposo, se recoge el precipitado y se le seca. La recristalización en metanol/eter da
20. el producto en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 130,5-132°.
- (b) Del mismo modo, a partir de 2-oxo-7-metil-2,3-
- dihidrobenczo[b]furano y n-butilamina se obtiene N-n-butil-



373998

-2-hidroxi-3-metilfenilacetamida, de punto de fusión 52-54°, que se reduce tal como se ha descrito en el apartado (a), para obtener clorhidrato de N-n-butyl-2-hidroxi-3-metil-fenetilamina, de punto de fusión 130-131°.

5. (c) N-n-butyl-5-cloro-2-hidroxifenilacetamida

Se calienta en reflujo por 3 horas una mezcla de 2-oxo-5-cloro-2,3-dihidrobencofurano (28 g) y n-butilamina (28 cc) en benceno anhidro (280 cc). Se concentra la mezcla bajo presión reducida hasta la mitad de su volumen primitivo y se le añade éter de petróleo hasta el punto de enturbiamiento. Se recoge el sólido por filtración, se le lava con benceno frío y se le seca, lo que da la amida, de punto de fusión 107-109°.

EJEMPLO 14

15. Clorhidrato de N-n-hexil-2-hidroxifenetilamina

Reemplazando en el procedimiento del Ejemplo 2 la n-butilamina por la n-hexilamina, se obtiene el compuesto del título, con punto de fusión, en la forma de clorhidrato, de 112° (descomposición).

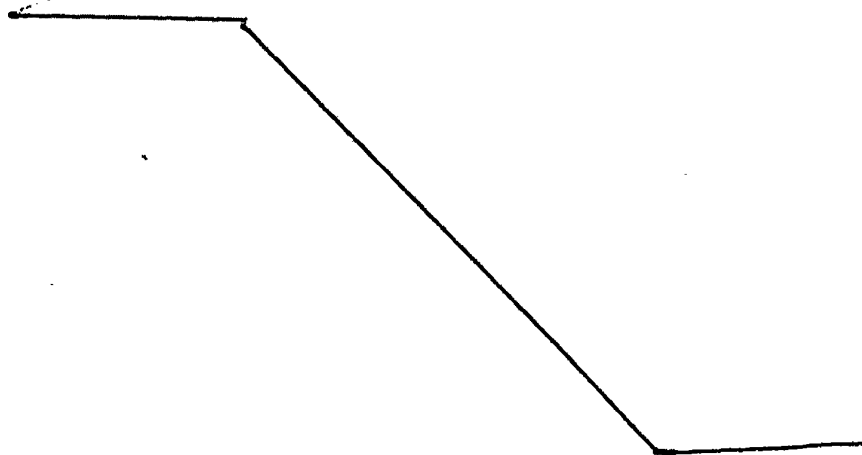


373998

EJEMPLO 15

Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina

- A la temperatura ambiente, se añade a gotas una solución de N-isopropil-2-hidroxifenilacetamida (9,7 g)
5. en tetrahidrofurano anhidro (75 cc) a una suspensión agitada de hidruro de litio-aluminio (3,8 g) en el mismo disolvente (100 cc). Terminada la adición, se agita la mezcla resultante durante una noche, a la temperatura ambiente, y luego se la somete a reflujo por 4 horas. Se
10. destruye el exceso de hidruro de litio-aluminio por adición cuidadosa de isopropanol (25 cc) a la mezcla refrigerada. A continuación se agrega ácido clorhídrico acuoso (150 cc de solución 3-n) y se eliminan los disolventes por destilación a presión reducida. Se recoge el sólido, se le lava
15. con ácido clorhídrico 3-n y se le seca. La recristalización en metanol/éter da el producto en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 169-171°, que no se deprime después de mezcla con una muestra auténtica.



= 33 =



373998

EJEMPLO 16

Clorhidrato de N-n-butil-2-hidroxifenetilamina

- Se añade a gotas una solución de anhídrido butírico (3,5 cc) en benceno anhidro (15 cc) a una mezcla agitada de 2-hidroxifenetilamina (3,0 g) y trietilamina (1,6 cc) en benceno (30 cc). Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por 3 horas. La mezcla enfriada se lava con solución de bicarbonato potásico y luego con agua. Después de secar sobre sulfato magnésico, se concentra la solución, lo que da N-(2-hidroxifenetil)-butiramida, en forma de un aceite, que se solidifica lentamente; punto de fusión, 70°.
- 5.
- 10.

- Este material se reduce a continuación de la manera que se ha descrito en el apartado (b) del Ejemplo 2, lo que da el clorhidrato de la amina, de punto de fusión 188,5-190°, idéntico en todos los aspectos al producto que se ha descrito en el Ejemplo 2.
- 15.

EJEMPLO 17

(a) Clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-fenetilamina

- Se añade a gotas en el curso de una hora una solución de N-isopropil-2-metoxifenilacetamida (14,5 g) en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro a una solución agi-
- 20.



373998

- tada de borano en el mismo disolvente (140 cc de solución 1-molar), a 0° y bajo nitrógeno. Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por 4 horas, se añade cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso 3-n (500 cc) a la mezcla
5. enfriada (0°) y luego se extrae el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se basifica la mezcla (pH 8 a 9) con amoníaco acuoso y luego se la extrae con éter. Se lavan estos extractos una vez con agua y luego se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del éter bajo
10. presión reducida da la amina, en forma de un aceite incolcro. Por una solución agitada de esta amina en éter anhidro (500 cc) se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro, durante una hora. Luego se agita la mezcla a la temperatura ambiente por una hora más y se recoge el clorhidrato amínico insoluble.
15. La recristalización en metanol/éter da clorhidrato de N-isopropil-2-metoxifenetilamina, en forma de agujas incoloras, con punto de fusión de 161° (descomposición).

De manera semejante, a partir de las acetamidas respectivas, se obtienen los materiales siguientes:

20. (b) clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 171-172°,
- (c) clorhidrato de N-isopropil-2,6-dimetoxifenetilamina, de punto de fusión 182° (descomposición),



373998

- (d) clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-5-metilfenetilamina, de punto de fusión 172° (descomposición),
- (e) clorhidrato de N-n-butil-2-metoxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 190-191°,
- 5. (f) clorhidrato de N-isopropil-2,3-dimetoxifenetilamina, de punto de fusión 121° (descomposición),
- (g) clorhidrato de N-isopropil-2,5-dimetoxifenetilamina, de punto de fusión 138° (descomposición) y
- (h) clorhidrato de N-n-butil-2,3-dimetoxifenetilamina,
- 10. de punto de fusión 135°.

Los materiales de partida se obtienen de la manera siguiente:

- Se añade a gotas una solución de cloruro de tionilo (24 g) en benceno (50 cc) a una solución agitada
- 15. de ácido 2-metoxi-fenilacético (24,9 g) en benceno anhidro (200 cc). Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por 2 horas y luego se la agita durante una hora a la temperatura ambiente. Se eliminan bajo presión reducida el exceso de reactivo y el disolvente, y se destila a
 - 20. 100°/1,5 Torr el aceite residual, de color oscuro, lo que da cloruro de 2-metoxifenilacetilo, el cual se redestila a 85°/0,5 Torr.

A una solución, agitada y refrigerada, de cloruro de 2-metoxifenilacetilo (15,5 g) en éter anhidro (350 cc)



373998

se añade a gotas una solución de isopropilamina (15 cc) en éter (50 cc). Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo por 15 minutos y se separa por filtración la materia sólida. Luego se lava bien con agua la solución etérea y se la seca sobre sulfato magnésico anhidro.

5. La eliminación del éter bajo presión reducida da N-isopropil-2-metoxifenilacetamida, en forma de un sólido incoloro, con punto de fusión de 108° (descomposición).

Del mismo modo, a partir de isopropilamina y

10. (1) ácido 2-metoxi-5-clorofenilacético,
(2) ácido 2,6-dimetoxifenilacético (obtenido por hidrólisis de 2,6-dimetoxifenilacetoniitrilo),
(3) ácido 2,3-dimetoxifenilacético,
(4) ácido 2-metoxi-5-metilfenilacético (obtenido del ácido
15. 5-metilsalicílico por eterificación y esterificación con sulfato de dimetilo, reducción del 2-metoxi-5-metilbenzoato de metilo resultante al respectivo alcohol bencílico y alargamiento de la cadena por la síntesis del nitrilo),
20. (5) ácido 2,5-dimetoxifenilacético y
(6) a partir de N-butilamina y cloruro de 2-metoxi-5-clorofenilacetilo,

se obtienen:

- N-isopropil-2-metoxi-5-clorofenilacetamida, de punto de fusión 132°,
- 25.



373998

- N-isopropil-2,6-dimetoxifenilacetamida, de punto de fusión 137º,
N-isopropil-2,3-dimetoxifenilacetamida, de punto de fusión 116º,
5. N-isopropil-2-metoxi-5-metilfenilacetamida, de punto de fusión 108º,
N-isopropil-2,5-dimetoxifenilacetamida, de punto de fusión 100º (descomposición) y
N-n-butil-2-metoxi-5-clorofenilacetamida, de punto de fusión 104-105º.
10.

De manera semejante se obtiene, a partir de (7) ácido 2,3-dimetoxifenilacético y n-butilamina la amida siguiente: N-n-butil-2,3-dimetoxifenilacetamida, de punto de fusión 72º.

15. EJEMPLO 18

Heptanoato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina

- Se trata una solución de clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina (10,0 g) en etanol con un equivalente de hidróxido sódico acuoso. Se concentra hasta sequedad la mezcla resultante y se extrae el residuo con isopropanol. Concentrando los extractos bajo presión reducida, se obtiene la base libre.
20.

Una solución de esta base libre en metanol se



373998

trata con ácido heptanoico (6,6 g) y la solución resultante se concentra para obtener un aceite pesado, que cristaliza despacio. Dos recrystalizaciones en éter dan la sal en forma de cristales blancos, de punto de fusión 93,5-95,5°.

5. EJEMPLO 19

Clorhidrato de N-isopropil-2,3-dihidroxifenetilamina

10. Se calienta a 160° durante 3 horas, en tubo cerrado, una mezcla de clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-3-metoxifenetilamina (1 g) en ácido clorhídrico acuoso concentrado (30 cc). Concentrando bajo presión reducida la solución resultante, se obtiene el producto, que se recrystaliza en metanol/éter; punto de fusión, 145°.

EJEMPLO 20

Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina

15. (a) Se calienta a 160° durante 3 horas, en tubo cerrado, una mezcla de clorhidrato de N-isopropil-2-metoxifenetilamina (0,8 g) y de ácido clorhídrico concentrado (30 cc). La solución límpida que resulta se concentra bajo presión reducida, lo que da un sólido, que, recrystalizado en metanol/éter, proporciona el producto en forma

20.

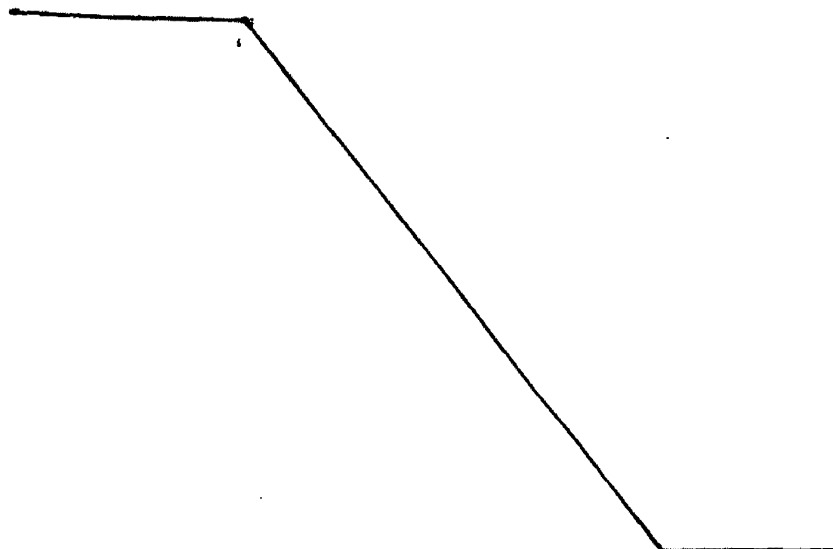
"
= 39 =
373998



de cristales incoloros, de punto de fusión 168-169° (descomposición), idéntico en todos los aspectos al compuesto preparado según el Ejemplo 3.

De manera semejante se obtienen, a partir de:

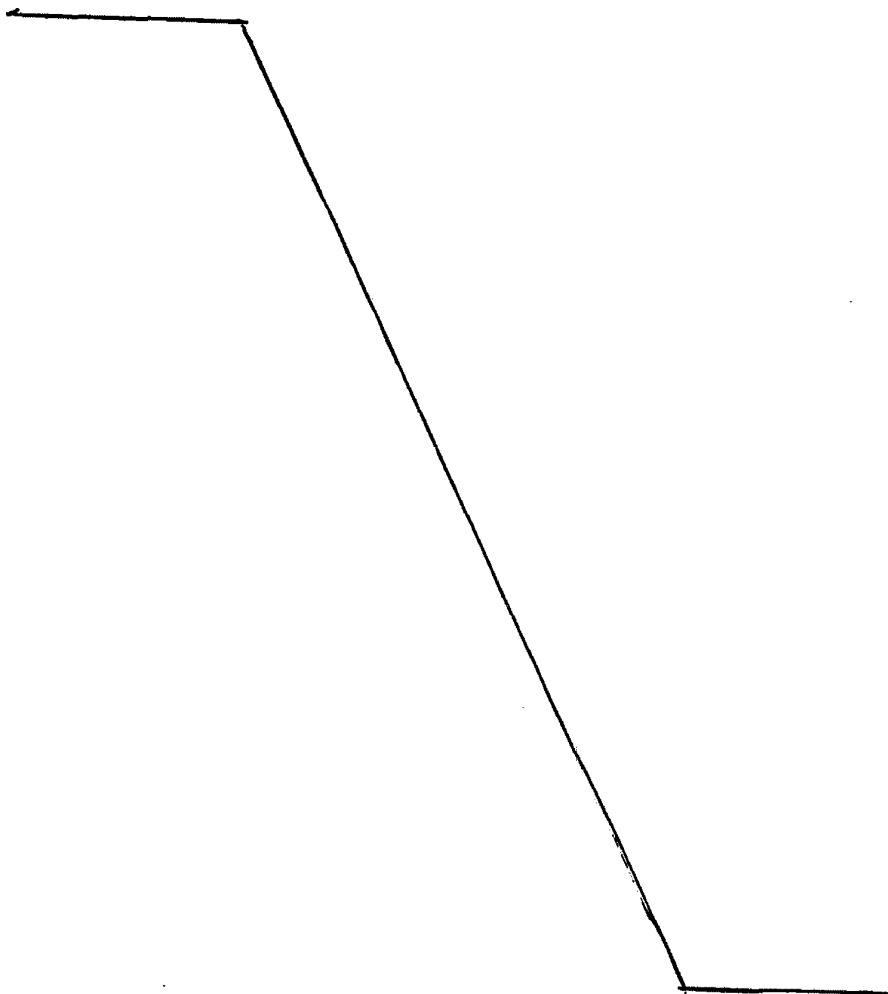
5. clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-5-clorofenetilamina, clorhidrato de N-isopropil-2,6-dimetoxifenetilamina, clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-5-metilfenetilamina y clorhidrato de N-n-butil-2-metoxi-5-clorofenilamina, los productos siguientes:
10. (b) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 199° (descomposición),
(c) clorhidrato de N-isopropil-2,6-dihidroxifenetilamina, de punto de fusión 144° (descomposición),
(d) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-metilfenetilamina, de punto de fusión 162° (descomposición)
15. y
(e) clorhidrato de N-n-butil-2-hidroxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 131-132°.





373998

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las sales derivadas de una amina de la fórmula I y los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metansulfónico, acético, 5. láctico, succínico, málico, maléico, aconítico, ftálico, tartárico, embónico, enántico, etc. Se prefiere el uso de las sales de clorhidrato; a partir de ellas, o de las bases libres, pueden prepararse por los métodos convencionales otras sales aceptables farmacéuticamente.





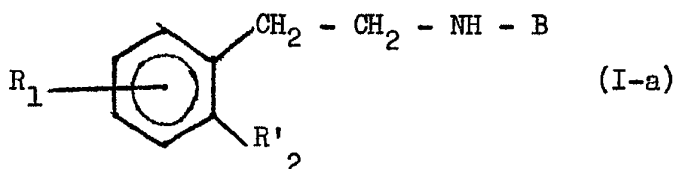
373998

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 786.806 del 29.11.68 y 849.135 del 11.8.69.

5.

1. Procedimiento para la producción de feniletilaminas orto-substituidas que corresponden a la fórmula I-a

10.



donde

15. R_1 representa hidrógeno, hidroxilo, cloro o alcoxilo inferior o alquilo inferior que comprenden a lo sumo 4 átomos de carbono,

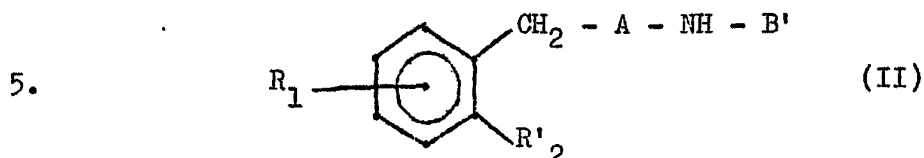
R'_2 representa hidroxilo o metoxilo y

20. B representa alquilo, isoalquilo o cicloalquilo, cada uno con 3 a 8 átomos de carbono, inclusive, o el grupo $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{R}_5$, en el que cada uno de los símbolos R_3 , R_4 y R_5 representan metilo o etilo,

373998



y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por la reducción de un compuesto de la fórmula II



donde

- A representa el grupo carbonílico o el grupo metilénico,
 10. B' tiene el significado que se ha atribuido antes a B y además puede representar también alcanilo o isoalcanilo que comprendan de 3 a 8 átomos de carbono, inclusive, a condición de que uno solamente de los símbolos A y B' comprenda un grupo de
 15. carbonilo, y

- R₁ y R'₂ tienen el mismo significado que antes, en un disolvente inerte, por medio de un hidruro metálico complejo o por medio de borano o diborano; conversión, si se desea, de un producto en el que R₁ es alcoxilo inferior y/o R'₂ es metoxilo en el respectivo compuesto en
 20. que R₁ y/o R'₂ son hidroxilo, por escisión de éter; y conversión de un producto en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



373998

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el uso de un compuesto de la fórmula II en el que el grupo carbonílico está representado por el símbolo A.
5. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el uso de un compuesto de la fórmula II en el que el símbolo B' representa alcanoil o isoalcanoil.
10. 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse, en calidad de agente reductor, el borano o el diborano.
5. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse, como agente reductor, un hidruro metálico complejo.
15. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por someterse a escisión de éter un producto que comprende grupos de alcoxilo inferior y/o metoxilo.
20. 7. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que el grupo de alcoxilo inferior es metoxilo y la escisión de éter se efectúa por medio de hidrólisis ácida.
8. Procedimiento para la producción de feniletila-

373998



minas orto-substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 44 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1969

p.a.

[Handwritten signature]
E. R.
Firma de E. R. Ortiz F. R.