



29

374997

CLASIFICACION	C-07	A-61
GRUPO	e	H

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALLEN & HANBURY'S LIMITED

RESIDENCIA: Three Colts Lane, BETHNAL GREEN,

LONDON, E. 2, Inglaterra

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE GLIOXALES".

Prioridad: Patente británica n.º 61880/68 del 31-12-68

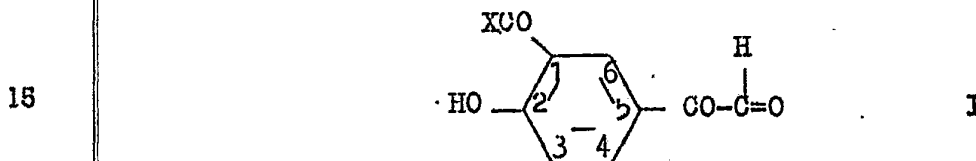
**POOR
QUALITY**



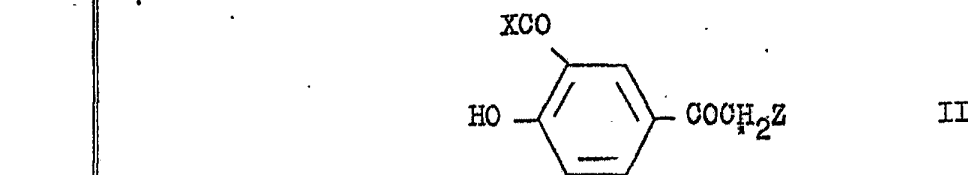
1 Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
para la producción de glioxales y a la producción de com-
puestos derivables de los mismos, en especial feniletanol-
aminas del tipo descrito con más detalle en nuestra paten-
5 te nº 345.365 y nuestra solicitud de patente nº 361.724,
cuyos compuestos poseen actividad farmacológica.

Hemos encontrado un procedimiento para la produc-
ción de estos compuestos que incluye un proceso para la
producción de glioxales útiles como productos intermedios
10 en la producción de estas feniletanolaminas.

En un aspecto del mismo, el invento proporciona
un procedimiento para la producción de glioxales de fór-
mula general I:



donde X representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo,
preferiblemente conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono en
20 el fragmento alquilo, o un grupo de fórmula $-NH_2$, cuyo
procedimiento consiste en oxidar un compuesto de fórmula II:



donde Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de ha-
lógeno.

30 Cuando el grupo Z representa un átomo de hidróge-
no, la oxidación puede efectuarse convenientemente con
agentes oxidantes como dióxido de selenio. Otros agentes

374997

29 Dic 1954



1 oxidantes adecuados comprenden el acetato de cromilo.

5 Cuando se utilizan dióxido de selenio, la oxidación se efectúa preferiblemente empleando una solución de dióxido de selenio en un disolvente adecuado, por ejemplo
10 agua y dioxano, a temperatura elevada. Cuando Z es un átomo de halógeno, la oxidación se efectúa preferiblemente con agentes oxidantes como dimetilsulfóxido. Otros agentes oxidantes adecuados son los óxidos de amina, piridina y p-nitrosodimetilanilina (método de Kroehnke) y nitrato de plata/acetato de plata. Cuando se emplea dimetilsulfóxido, la oxidación se efectúa preferiblemente a la temperatura ambiente. Normalmente no es necesario ningún disolvente.

15 Los glioxales de fórmula I son compuestos nuevos y el invento incluye estos compuestos per se. Los glioxales preferidos son los siguientes:

éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico (como hidrato)

5-glioxiloilsalicilamida (como hidrato).

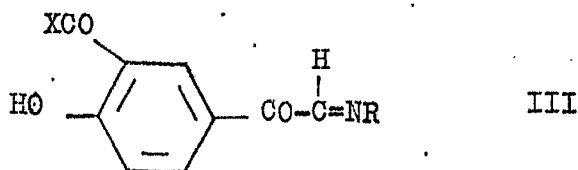
20 Los glioxales de fórmula I preparados por el procedimiento del invento pueden ser convertidos en feniletanolaminas por diversos procedimientos. Un procedimiento especialmente preferido, sin embargo, consiste en la reacción de los compuestos de fórmula I con una amina de fórmula RNH_2 (donde R representa un grupo alquilo de cadena
25 lineal o ramificada, preferiblemente conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono o bien representa un radical aralquilo o ariloxialquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alcoxilo o hidroxilo) para formar un compuesto de azometina intermedio de fórmula III

30



374997

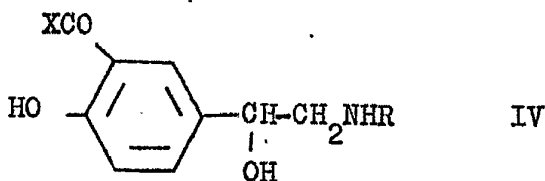
1



5

seguido de reducción de esta azometina a un compuesto de fórmula IV:

10

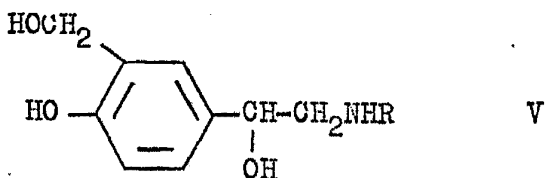


con un agente reductor, por ejemplo hidrógeno y un catalizador de metal noble o un borohidruro de metal alcalino como borohidruro sódico.

15

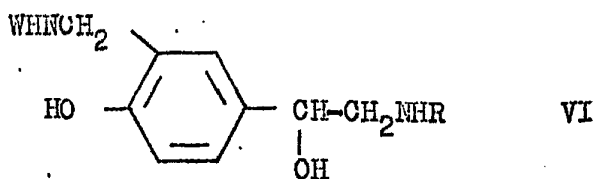
Los compuestos de fórmula IV pueden ser reducidos de nuevo con hidruro de litio y aluminio o un agente reductor similar para formar, cuando X es un radical alcoxilo o hidroxilo, compuestos de fórmula general V:

20



Sin embargo, cuando X es -NH₂, los compuestos de fórmula IV pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula general VI:

25



30



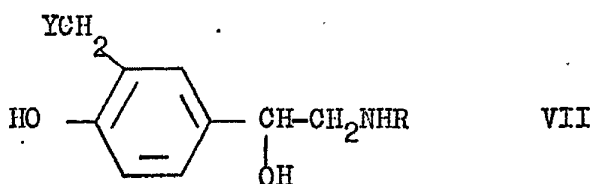
374997

29

1 donde W representa acilo, alquilo, sulfonilo o carbamoilo,
 como se describe en nuestra solicitud copendiente número
 361.724, por reducción del grupo $-CONH_2$ a $-CH_2NH_2$ y reac-
 5 ción de éste con un derivado funcional de un ácido de fór-
 mula WOH .

Alternativamente, los compuestos de los tipos V
 pueden ser obtenidos directamente a partir de la azometina
 correspondiente de fórmula III por reducción con un agente
 reductor adecuado, por ejemplo hidruro de litio y aluminio.

10 Este invento también proporciona un procedimiento
 general para la preparación de compuestos de fórmula ge-
 neral VII



(donde Y representa un grupo hidroxilo o un grupo $WNH-$)
 a partir de compuestos de fórmula general II mediante las
 operaciones antes descritas.

20 En todas estas fórmulas, los símbolos X, Y, R y W
 tienen los significados dados aquí.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

25 Los Ejemplos 1 y 2 ilustran la producción de gli-
 oxales y los Ejemplos 3 a 10 ilustran la producción de
 azometinas y la reducción de estos compuestos a las fenil-
 etanolaminas correspondientes.

EJEMPLO 1

Hidrato de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico

30 a) Una solución de 44,7 g de éster metílico de ácido
 5-bromoacetilsalicílico en 150 ml de dimetilsulfóxido se



374997

29

1

deja en reposo durante una semana a la temperatura ambiente. Cuando se vierte sobre 2 litros de agua, la mezcla precipita 31,5 g del glioxal crudo que se separa y se recristaliza por extracción continua con agua en un aparato Soxhlet. El hidrato de glioxal puro cristaliza en forma de cristales blancos (después de decoloración con carbón activo), p.f. 110-112°.

5

10

b) Se añaden 5,0 g de éster metílico de ácido 5-acetilsalicílico a una solución caliente de 2,86 g de dióxido de selenio en 0,5 ml de agua y 40 ml de dioxano y la mezcla se agita a reflujo durante 3 horas. Después de separar el selenio precipitado por decantación y filtración, la solución se agrega sobre 400 ml de agua. Se filtra la mezcla para dar el glioxal crudo (4,0 g) en forma de sólido de color ante. Después de una recristalización en agua, el compuesto funde a 110-115°.

15

EJEMPLO 2

Hidrato de 5-glioxiloilsalicilamida

20

Se dejan en reposo durante 4 días a la temperatura ambiente, 3 g de 5-bromoacetilsalicilamida y 25 ml de dimetilsulfóxido y después se vierten sobre 400 ml de agua. Después de dejar en reposo durante la noche, se separan 2,8 g de precipitado blanco y se recristalizan en agua caliente dando el hidrato de glioxal en forma de sólido de color blanco sucio que no tiene un punto de fusión bien definido.

25

30

El mismo compuesto puede ser preparado por un tratamiento similar de una mezcla de 21 g de 5-clorosalicilamida, 13 g de bromuro potásico y 100 ml de dimetilsulfó-



29 DIC 1954

374997

1

xido.

EJEMPLO 3

Ester metílico de ácido 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-2-fenoxi-
etil)amino]etil]salicílico

5

Se añaden 1,64 g de 1-metil-2-fenoxietilamina a una suspensión de 2,8 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico en 100 ml de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos y la solución enfriada de la azometina resultante se reduce con hidrógeno en presencia de 0,5 g de un catalizador de paladio al 10 % en carbón, que ha sido previamente reducido en 5 ml de etanol. Se requiere la adición de otra cantidad similar de catalizador para que la reducción sea completa.

10

15

Una vez completada la reducción, el catalizador y el disolvente se separan dejando un aceite que cristaliza en ciclohexano en forma de cristales blanco sucio, p.f. 102-106°.

EJEMPLO 4

20

Ester metílico de ácido 5-[hidroxi-2-(α,α -dimetil-p-metoxifenetilamino)etil]salicílico

25

Se prepara como en el Ejemplo 3 a partir de 2,6 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico y α,α -dimetil-p-metoxifenetilamina, obtenida a partir de 2,5 g de su hidrocloreuro. El producto cristaliza en ciclohexano/éter de petróleo (p.e. 40-60°) en forma de cristales blancos, p.f. 119-121°.

30



374997

1

EJEMPLO 5

Ester metílico de ácido 5-}{[1-hidroxi-2-((S)-α-metilfenetilamino)etil}salicílico

5

Se prepara como en el Ejemplo 3 a partir de 1,62 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico y 0,88 g de (S)[-(*)]-α-metilfenetilamina para dar el producto como mezcla de diestereoisómeros, p.f. 73-82°C.

EJEMPLO 6

10

Ester metílico de ácido 5-}{[2-(1-adamantilamino)-1-hidroxi]etil} salicílico

15

Se prepara como en el Ejemplo 3 a partir de 5,65 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico y 3,29 g de 1-adamantanamina. El aceite así obtenido se trata con ácido clorhídrico 2 N y éter dando el hidrocloreuro del éster, que cristaliza en metanol/acetato de etilo en forma de cristales blancos, p.f. 223-224° (desc.).

EJEMPLO 7

20

Hidrocloreuro de éster metílico de ácido 5-}{[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil}salicílico

Se prepara como en el Ejemplo 3 a partir de 1,05 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico y 0,7 g de 1-metil-3-fenilpropilamina. La base forma un hidrocloreuro, p.f. 154-155°.

EJEMPLO 8

25

5-}{[1-hidroxi-2-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)amino]etil}-salicilamida

30

Se prepara como en el Ejemplo 3 a partir de 1,2 g de 5-glioxiloilsalicilamida y 0,9 g de 1,1-dimetil-3-fenilpropilamina dando la amida requerida en forma de sólido



1 blanco, p.f. 147-149°. Este producto es idéntico a la amida obtenida por amoniólisis del éster descrito en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 9

5 Hidrocioruro de éster metílico de ácido 5-[[1-hidroxi-2-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)amino]etil]salicílico

10 Se calientan a reflujo 2,1 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico y 2,23 g de acetato de 1,1-dimetil-3-fenilpropilamina en 25 ml de etanol, durante 30 minutos, se enfría y se agregan sobre una suspensión de catalizador de níquel Raney en etanol previamente hidrogenado. La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno y cuando la absorción es completa, se separan el catalizador y el disolvente. El residuo se neutraliza con solución de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo, que se seca y evapora.

15 El aceite residual se separa de la amina de partida por trituración con ácido clorhídrico diluido y disolución de la goma insoluble en acetato de etilo. Una vez seco el concentrado, la solución en acetato de etilo se diluye con éter depositando el hidrocioruro de éster metílico en forma de agujas incoloras, p.f. 175°.

EJEMPLO 10

20 Hidrocioruro de éster metílico de ácido 5-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi)etil]salicílico

30 Se agitan a 0° durante 30 minutos, 1,1 g de éster metílico de ácido 5-glioxiloilsalicílico y 1,8 g de terc-butilamina en 50 ml de etanol, se trata en porciones con 0,38 g de borohidruro sódico y se agita durante 1 hora más.



1 Se evapora la solución y el residuo se acidula con
ácido clorhídrico diluído. Después de separar por extrac-
ción con éter la materia no básica, la solución acuosa se
5 neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con acetato
de etilo. La solución seca en acetato de etilo se trata
con cloruro de hidrógeno etéreo para precipitar 0,4 g del
hidrocloruro del éster, p.f. 217° después de recrystaliza-
ción en metanol/acetato de etilo.

10 A lo largo de 5 minutos, se agregan 3,9 g de éster
metílico de ácido 5-(2-terc-butilamino-1-hidroxietil)sali-
cílico en 100 ml de tetrahidrofurano sobre 2,0 g de hidru-
ro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano. La
mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas.
El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone con
15 agua y la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se aci-
dula con ácido clorhídrico diluído y después se alcalini-
za con carbonato sódico. La solución se extrae con tres
porciones de 200 ml de acetato de etilo y los extractos
combinados en acetato de etilo se lavan, se secan y se eva-
20 poran a sequedad. El residuo se cristaliza en etanol/aceta-
to de etilo dando 2,2 g de α^1 -(terc-butilaminometil)-4-
hidroxi-m-xilen- α^1, α^3 -diol, p.f. 158°.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta recaerá sobre las siguientes:

30

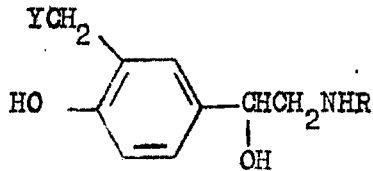


374997

NUMERO 374.997

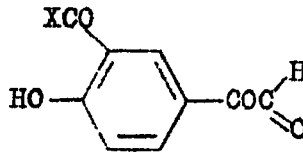
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de glioxales

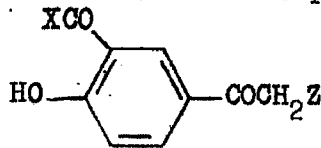


10 donde R representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o un radical aralquilo o ariloxialquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alcoxi o hidroxilo e Y representa un grupo hidroxilo o un grupo WNH, donde W representa un grupo acilo, sulfonilo o carbamilo, cuyo procedimiento comprende las etapas de:

(a) preparar un glioxal de fórmula:

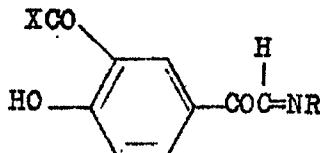


donde X representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o un grupo amino, por oxidación de un compuesto de fórmula:



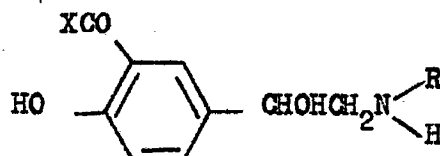
donde X tiene el significado dado anteriormente y Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

(b) hacer reaccionar el glioxal resultante con una amina de fórmula RNH₂, donde R tiene el significado dado anteriormente, para producir una azometina de fórmula:





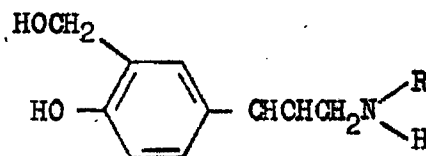
- 1 donde X y R tienen los significados dados anteriormente,
 (c) reducir dicha azometina para producir un compuesto de fórmula



5

10

- donde X y R tienen los significados dados anteriormente,
 (d) convertir el producto de la etapa (c) o de la etapa (d) donde X es hidroxilo o alcoxi, por reducción con hidruro de litio y aluminio o con un hidruro complejo similar, en el producto final deseado (Y = OH) de fórmula:



15

- donde R tiene el significado dado anteriormente,
 (e) como alternativa de la etapa (d) para la producción de los compuestos donde Y = WNH, convertir el producto de la etapa (c) donde X = NH₂ en un compuesto en el que XCO se convierte en CH₂NH₂ por reducción y hacer reaccionar este último con un derivado funcional de un ácido de fórmula WOH, donde W tiene el significado dado anteriormente, para obtener el producto final deseado donde Y = WNH.

20

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en cuya etapa (a) Z representa un átomo de hidrógeno y la oxidación se realiza con dióxido de selenio.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en cuya etapa (a) Z representa un átomo de halógeno y la oxidación se realiza con dimetilsulfóxido.

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que el átomo de halógeno es bromo.

374997



- 2

1 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivind
dicaciones 1 a 4, en el que X en la etapa (a) representa un
grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en el
fragmento alquílico.

8 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
cuya etapa (b) la reducción es efectuada con hidrógeno y un
catalizador de metal noble o con un borohidruro de metal al-
calino.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en
el que el borohidruro de metal alcalino es borohidruro só-
dico.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE GLIOXALES".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de trece páginas
mecanografiadas .

Madrid, 29 de diciembre de 1969.

BERNARDO UNGRIA

P.D.

20

25

30