

10-3-77

P.- 44.368

378092

B 13450
Case DN-2326B
PBW (SDG)

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLAS. 607 AGI
SUBCLASE C K



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de STERLING DRUG INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE ALCOHOLES
ALFA-AMINOMETIL-3-(HIDROXI O HIDROXIMETIL)-4-HIDROXIBENCI
LICOS"

(Clase Internacional C07c)

=====

6.5.70.



no;

R' es hidrógeno o alcoholilo que tiene 1-3 átomos de carbono; Y es un miembro de acilo que es un alcanofilo que tiene 1-22 átomos de carbono, alquenoílo que tiene uno o dos enlaces dobles y que tiene 4-22 átomos de carbono, cicloalcoholil- $\text{C}_n\text{H}_{2n}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ que tiene un total de 4-10 átomos de carbono de los cuales 3-7 son átomos de carbono de anillo contenidos en el cicloalcoholilo y donde n es cero, uno, o dos, fenoxiacetilo, naftalencarbonilo, piridincarbonilo, fenil-

$\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{C}-$ donde n es cero, uno o dos y fenilo no está sustituido o está sustituido por 1-3 grupos alcoholilo que tienen 1-4 átomos de carbono, alcoxi que tienen 1-4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, dialcoholilamino que tienen 2-8 átomos de carbono, o alcanoilamino que tienen 1-6 átomos de carbono; e Y^1 e Y^2 son iguales o diferentes y son hidrógeno o uno de los miembros de acilo definidos por Y, y

donde en la Fórmula I al menos uno de Y e Y^1 contiene no menos de cuatro átomos de carbono cuando R es tert-butilo o cicloalcoholilo y no menos de siete átomos de carbono cuando R es hidrógeno o alcoholilo distinto de tert-butilo; y en la Fórmula II al menos uno de Y e Y^1 contiene no menos de cuatro átomos de carbono.

Cuando R en la Fórmula I o Fórmula II es alcoholilo que tiene 1-4 átomos de carbono, están incluidos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y tert-butilo.

Cuando R en la Fórmula I o Fórmula II es ci-

30
6.5.70.



cloalcohilo que tiene 3-6 átomos de carbono, están incluídos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

5 Cuando R' en la Fórmula I o Fórmula II es alcoholo que tiene 1-3 átomos de carbono, están incluídos metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo,

10 Cuando Y, Y¹ o Y² en la Fórmula I o Fórmula II es alcanóilo que contiene 1-22 átomos de carbono, están incluídos alcanóilos no-ramificados y ramificados, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, 2-metilbutanoíilo, pivali
15 lo, 3-metilpentanoíilo, 3,3-dimetilbutanoíilo, 2,2-dimetilpentanoíilo, docosanoíilo, y 7,7-dimetiloctanoíilo. Se prefieren los grupos alcanóilo ramificados a los grupos alcanóilo no-ramificados.

20 Cuando Y, Y¹ o Y² en la Fórmula I o Fórmula II es alquenoíilo que tiene uno o dos dobles enlaces y que tiene 4-22 átomos de carbono, están incluídos, por ejemplo, crotonilo, 9-octadecenoíilo, 2,5-hexadienoíilo, 3,6-octadienoíilo, 10,13-octadecadienoíilo, y 5,13-docosadienoíilo.

25 Cuando Y, Y¹ o Y² en la Fórmula I o Fórmula II es cicloalcohol-C_nH_{2n}-C(=O)-, están incluídos, por ejemplo, los grupos cicloalcanocarbonilo y cicloalcanoalcanoíilo: ciclopropanocarbonilo, 1-metilciclopropanocarbonilo, ciclopropanoacetilo, alfa-metilciclopropanoacetilo, 1-metilciclopropanoacetilo, 2-amilciclopropanoacetilo, ciclopropanopropionilo, alfa-metilciclopropanopropionilo, 2-isobutilciclopropanopropionilo, 2-hexilciclopropanocarbonilo, ciclobutanopropionilo, 2-metilciclobutanocarbonilo, 1,3-dimetilciclobutanocarbonilo, 3,3-dimetilciclobutanocarbo-

30
6.5.70.

370092

M 9 MAY



nilo, ciclobutanoacetilo, 2,2-dimetil-3-etilciclobutanoa-
 cetilo, ciclobutanopropionilo, ciclopentanocarbonilo,
 1-metil-3-isopropilciclopentanocarbonilo, ciclopentanopro-
 pionilo, ciclohexanocarbonilo, ciclohexanoacetilo, 4-me-
 5 tilciclohexanoacetilo, cicloheptanocarbonilo, 4-metilci-
 cloheptanoacetilo, y cicloheptanopropionilo.

Cuando Y, Y¹ ó Y² en la Fórmula I o Fórmula

10 II es (fenil o fenil sustituido)-C_nH_{2n}- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -, están inclui-
 dos, por ejemplo, benzofilo, fenilacetilo, alfa-fenilpro-
 pionilo, beta-fenilpropionilo, p-toluilo, m-toluilo,
 o-toluilo, o-etilbenzofilo, p-tert-butilbenzofilo, 3,4-dime-
 15 tilbenzofilo, 2-metil-4-etilbenzofilo, 2,4,6-trimetilbenzof-
 ilo, m-metilfenilacetilo, p-isobutilfenilacetilo, beta-(p-
 etilfenil)-propionilo, p-anisofilo, m-anisofilo, o-anisofilo,
 m-isopropoxibenzofilo, p-n-butoxibenzofilo, 3-metoxi-4-eto-
 xibenzofilo, 3,4,5-trimetoxibenzofilo, 2,4,6-trietoxibenzof-
 20 ilo, p-metoxifenilacetilo, m-isobutoxifenilacetilo, 3,4-
 dietoxifenilacetilo, beta-(3,4,5-trimetoxifenil)propioni-
 lo, o-yodobenzofilo, m-bromobenzofilo, p-clorobenzofilo,
 p-fluorobenzofilo, 2-bromo-4-clorobenzofilo, 2,4,6-tricloro
 benzofilo, p-clorofenilacetilo, alfa-(m-bromofenil)propio-
 nilo, p-trifluorometilbenzofilo, 2,4-di-(trifluorometil)
 benzofilo, m-trifluorometilfenilacetilo, beta-(p-trifluoro-
 25 metilfenil)propionilo, 2-metil-4-metoxibenzofilo, 3-cloro-
 4-etoxibenzofilo, beta-(3-metil-4-clorofenil)propionilo,
 p-dimetilaminobenzofilo, m-dietilaminobenzofilo, p-dibutila-
 minobenzofilo, p-(N-metil-N-etilamino)-benzofilo, o-acetami-
 30 dobenzofilo, m-propionamidobenzofilo, p-hexanoilaminobenzof-
 ilo, 3-cloro-4-acetamidofenilacetilo, y p-acetamidofenil-

30
 6.5.70.

378092



propionilo.

Cuando Y, Y¹ o Y² en la Fórmula I o Fórmula II es naftalencarbonilo, están incluidos 1-naftalencarbonilo y 2-naftalencarbonilo.

5 Cuando Y, Y¹ o Y² en la Fórmula I o Fórmula II es piridincarbonilo, están incluidos picolinoilo (2-piridincarbonilo), nicotinoilo (3-piridincarbonilo), e isonicotinoilo (4-piridincarbonilo).

10 Como se ha estipulado arriba, en la Fórmula I cuando R es tert-butilo o cicloalcohilo, no más de uno de Y e Y¹ contiene menos de cuatro átomos de carbono; y cuando R es hidrógeno o alcohilo distinto de tert-butilo, no más de uno de Y e Y¹ contiene menos de siete átomos de carbono. En la Fórmula II, al menos uno de Y e Y¹ contiene no menos de cuatro átomos de carbono.

15 Debido a la presencia del grupo amino básico, las formas de base libre de los productos finales representados por las Fórmulas I y II anteriores (y también de los productos intermedios representados por las Fórmulas III y IV indicadas más adelante) reaccionan con ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales por adición de ácido. Las formas de sal por adición de ácido se preparan a partir de cualquier ácido orgánico o inorgánico. Se obtienen de un modo convencional, por ejemplo por mezcla directa de la base con el ácido o, cuando esto no es apropiado, disolviendo uno u otro, o ambos, de la base y el ácido separadamente en agua o en un disolvente orgánico y mezclando las dos soluciones, o disolviendo la base y el ácido juntos en un mismo disolvente. La sal por adición de ácido resultante se aísla por filtración, si es insoluble

30
6.5.70.



en el medio de reacción o por evaporación del medio de reacción para dejar la sal por adición de ácido como residuo. Los restos o aniones de los ácidos en estas formas de sal no son, considerados en sí mismos, nuevos ni críticos, y por consiguiente pueden estar constituidos por cualquier anión de ácido o sustancia semejante a un ácido capaz de formar una sal con la base.

Los ácidos representativos para la formación de las sales por adición de ácido incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido isobutírico, ácido alfa-mercaptopropiónico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido succinámico, ácido tánico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido piromúxico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido ascórbico, penicilina, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido 3,5-dinitrobenzoico, ácido antranílico, ácido cólico, ácido 2-piridincarboxílico, ácido pamoico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido pícrico, ácido quínico, ácido trópico, ácido 3-indolacético, ácido barbitúrico, ácido sulfánico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido isetiónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido butilarsónico, ácido metanofosfónico, resinas acídicas, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido arsénico, y similares.

Todas las sales por adición de ácido son útiles como fuentes de la forma de base libre, por reacción con una base inorgánica. Se apreciará, así pues, que si

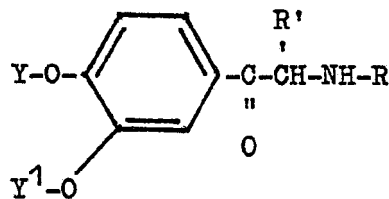
30
6.5.70.



una o más de las características tales como solubilidad, peso molecular, aspecto físico, toxicidad, etc., de una base dada o una sal de adición de ácido de la misma hacen dicha forma inadecuada para el propósito que se busca, se puede convertir fácilmente dicha forma en otra más adecuada. Para propósitos farmacéuticos se emplean, por supuesto, sales por adición de ácido de los compuestos de la Fórmula I y la Fórmula II con ácidos relativamente no-tóxicos, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido tartárico, y similares.

Los mono-ésteres de las Fórmulas I y II en los que Y^1 es hidrógeno son por supuesto anfóteros, teniendo ambos grupos fenol y amino básico libres, y así forman sales tanto con ácidos como con bases.

Los ésteres de la Fórmula I arriba indicada en los que Y^2 es hidrógeno se obtienen de acuerdo con esta invención reduciendo un ceto-éster que tiene en la forma de base libre la fórmula



Fórmula III

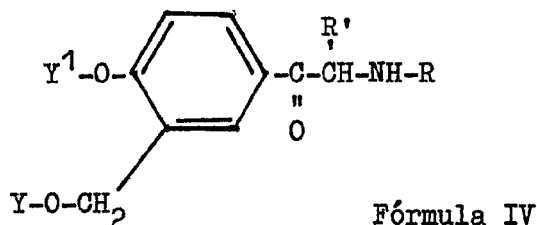
donde R, R', Y e Y^1 tienen, cada uno de ellos, el mismo significado indicado anteriormente en esta memoria en relación con la Fórmula I.

Análogamente, los ésteres de la Fórmula II arriba indicada en los que Y^2 es hidrógeno se obtienen re



duciendo un ceto-éster que tiene en la forma de base libre la fórmula

5



10

Como se apreciará, por supuesto, cuando se lleva a cabo la reducción de estos ceto-ésteres de las Fórmulas III y IV a los alcohol-ésteres correspondientes, ha de evitarse el uso de medios reductores que den lugar a la reducción de los grupos éster carboxílicos. Ordinariamente, se prefiere efectuar la reducción deseada, bien sea por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal noble tal como platino o paladio, o empleando un borohidruro de un metal alcalino y un alcohol inferior. En aquellos casos en que uno o ambos de Y e Y¹ en los ceto-ésteres de las Fórmulas III y IV contienen un doble enlace olefínico, y se desea retener esta insaturación en el producto de reducción (Fórmula I o II en que Y² es hidrógeno), se utiliza el método del borohidruro ya que, como es bien sabido, la hidrogenación catalítica da lugar a la reducción de tales dobles enlaces.

15

20

25

30
6.5.70.

El procedimiento de hidrogenación catalítica se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, alcohol etílico, a 20-60°C y bajo presión, por ejemplo del orden de 1,41-3,52 kg de presión de hidrógeno por cm², en presencia de un catalizador de

378092

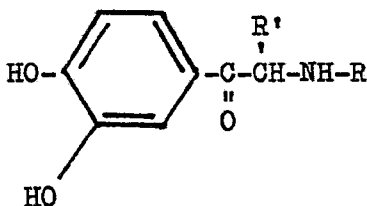


19 MA

5 hidrogenación de paladio o platino. Se continúa la hidrogenación hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno calculada de modo convencional a partir de la caída en la presión de hidrógeno. Generalmente es satisfactorio un tiempo de hidrogenación de cuatro horas o menos. Después de la retirada del catalizador, el aislamiento del producto alcohol-éster se efectúa de manera convencional, por ejemplo por evaporación de una parte o la totalidad del disolvente a partir de la mezcla de reacción, 10 recogida del alcohol-éster crudo precipitado, y purificación del mismo por recristalización a partir de un disolvente adecuado.

15 Los ceto-ésteres de las Fórmulas III y IV utilizados como materiales de partida en el procedimiento de reducción descrito anteriormente en esta memoria se obtienen por mono- o diesterificación de las correspondientes cetonas no-esterificadas conocidas y fácilmente asequibles que tienen respectivamente las fórmulas

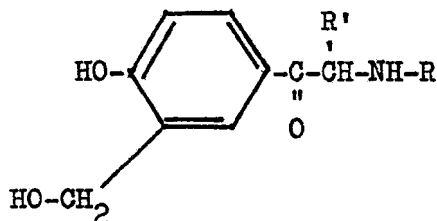
20



Fórmula V

25

y



Fórmula VI

30
6.5.70.



donde R y R' tienen el mismo significado indicado anteriormente en esta memoria en relación con las Fórmulas I y II. Cuando R es hidrógeno, metilo, o etilo, para impedir una N-acilación indeseada es ventajoso N-bencilar (o, cuando R es hidrógeno, N,N-dibencilar) la cetona de Fórmula V o Fórmula VI antes de llevar a cabo la esterificación. Estos grupos N-bencilo protectores pueden, por supuesto, separarse fácilmente por hidrogenación catalítica, bien sea en la etapa de ceto-éster o en la etapa de alcohol-éster (producto final), según se desee.

Para la producción de los ceto-mono-ésteres de la Fórmula III en las que Y' es hidrógeno, la 3,4-dihidroxifenil cetona de partida (Fórmula V) se trata con un equivalente molecular de un anhídrido de ácido o un haluro de ácido del ácido carboxílico apropiado (Y-OH), opcionalmente en presencia de un medio de absorción de ácido, de cualquier manera adecuada para la acilación del hidroxilo fenólico. En un procedimiento preferido, la 3,4-dihidroxifenil cetona (Fórmula V) se trata con dos equivalentes moleculares de un alcóxido inferior de un metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico, y el fenolato de metal alcalino resultante se hace reaccionar con un equivalente molecular del haluro de ácido apropiado, Y-halógeno, por ejemplo el cloruro de ácido, Y-Cl. El grupo 4-hidroxilo en la 3,4-dihidroxifenil cetona de partida (Fórmula V) se acila más fácilmente que el grupo 3-hidroxilo, y así la mono-acilación produce la 4-aciloxi-3-hidroxifenil cetona deseada (Fórmula III, en la que Y' es hidrógeno).

Los ceto-mono-ésteres de Fórmula IV en las que Y¹ es hidrógeno se obtienen fácilmente, bien sea uti-

30
6.5.70.



lizando procedimientos convencionales para la esterificación del hidroxilo alcohólico sin esterificación del hidroxilo fenólico o por hidrólisis preferente del diéster (obtenido como se indica más adelante en esta memoria) con ácido mineral diluido a la temperatura ambiente para convertir el grupo 4-aciloxi en 4-hidroxi en tanto que se deja intacto el grupo 3-aciloximetilo.

Los ceto-di-ésteres de Fórmula III y Fórmula IV en las que tanto Y como Y¹ son grupos acilo se obtienen por acilación de las 3-hidroxi-4-aciloxi-fenil cetonas (Fórmula III en la que Y¹ es hidrógeno), y las 3-aciloximetil-4-hidroxifenil cetonas (Fórmula IV en la que Y¹ es hidrógeno) obtenidas como se ha descrito arriba, con un equivalente molecular de un anhídrido de ácido o un haluro de ácido del ácido carboxílico apropiado (Y-OH) el cual es, o bien diferente del agente de acilación utilizado en la primera etapa de acilación, o el mismo. Como se apreciará, cuando se desea que Y e Y¹ en el ceto-di-éster (Fórmula III y Fórmula IV) sean idénticos, generalmente es más conveniente preparar estos productos introduciendo ambos grupos acilo en un procedimiento sencillo empleando dos equivalentes moleculares del agente de acilación, y pasar así directamente al ceto-di-éster deseado sin aislamiento del ceto-mono-éster formado en una etapa intermedia. Cuando se emplea el método del fenolato de metal alcalino, las 3,4-dihidroxifenil cetonas de partida de Fórmula V se hacen reaccionar, por supuesto, con dos equivalentes moleculares de alcóxido inferior del metal alcalino para reemplazar ambos hidrógenos fenólicos con el metal alcalino, mientras que las 3-hidroximetil-4-hidroxife

30
6.5.70.



nil cetonas de Fórmula VI requieren el uso de solamente un equivalente molecular de alcóxido de metal alcalino.

En la preparación de los ceto-diésteres de Fórmula IV, un procedimiento alternativo del arriba descrito comprende formar una 3-aciloximetil-4-aciloxi-acetofenona, llevar a cabo la bromación para producir una 3-aciloximetil-4-aciloxi-alfa-bromoacetofenona, y aminorar ésta con el agente de aminación apropiado que tiene la fórmula $R-NH_2$ en la que R tiene el mismo significado indicado anteriormente en esta memoria.

La preparación de los ésteres de Fórmula I y Fórmula II en los que Y^2 es acilo se lleva a cabo generalmente por esterificación de los alcohol-ésteres de Fórmula I y Fórmula II en los que Y^2 es hidrógeno. Esta esterificación se efectúa convenientemente por tratamiento de una sal de adición de ácido (fuerte) del alcohol-éster, por ejemplo una sal de halohidrato o metanosulfonato, con el haluro de ácido apropiado de fórmula Y-halógeno, preferentemente el haluro de ácido, Y-Cl, donde Y tiene el mismo significado indicado anteriormente en esta memoria en relación con la Fórmula I y Fórmula II.

Los ésteres de Fórmula II donde Y^1 es hidrógeno e Y^2 es acilo se obtienen alternativamente por hidrólisis preferencial de los triésteres de Fórmula II en los que Y, Y^1 e Y^2 son, cada uno de ellos, acilo con un ácido mineral diluído a la temperatura ambiente para convertir el grupo 4-aciloxi en 4-hidroxil mientras que se dejan intactos los otros dos grupos éster.

Los ésteres de esta invención, que tienen como se ha indicado arriba en forma de base libre las fórmu

378092



las I y II, cuando se administran oralmente, intratraquealmente, intraduodenalmente, o por vía intravenosa a mamíferos de sangre caliente son útiles para producir efectos simpatomiméticos de una duración sustancialmente mayor que los correspondientes agentes simpatomiméticos no esterificados.

Hablando en términos generales, los diésteres de Fórmula I y Fórmula II (en los que Y¹ es acilo) tienen mayor duración de acción simpatomimética que los correspondientes mono-ésteres de Fórmula I y Fórmula II (en los que Y¹ es hidrógeno). Realizaciones particularmente preferidas de esta invención son los ésteres de los agentes simpatomiméticos, por ejemplo alcohol 3,4-dihidroxialfa-(isopropilaminometil)bencílico y especialmente alcohol 3,4-dihidroxialfa-(terc-butilaminometil)bencílico, los cuales poseen una útil acción broncodilatadora. Estos ésteres particularmente preferidos, que son los que tienen la Fórmula I donde R¹ es hidrógeno y R es isopropilo o terc-butilo, no sólo tienen una mayor duración de acción broncodilatadora que los correspondientes agentes broncodilatadores no esterificados, cuando se administran por vía oral, intratraqueal, intraduodenal, o intravenosa a mamíferos de sangre caliente, sino que además producen ventajosamente efectos cardiovasculares más reducidos que los correspondientes compuestos no esterificados.

En otro aspecto, esta invención incluye el método de producir efectos simpatomiméticos de larga duración en un mamífero de sangre caliente que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un éster que tiene en la forma de base libre la Fórmula I o la

30
6.5.70.



Fórmula II arriba indicadas. En la realización del aspecto de esta invención de este método, los citados ésteres arriba identificados se administran oralmente de la misma manera que los simpatomiméticos conocidos no esterificados correspondientes. Así, pueden utilizarse con cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables convencionalmente empleados para administración oral o parenteral de tales agentes. Ordinariamente, se combinan con diluyentes y vehículos farmacéuticos convencionales sólidos o líquidos en tabletas, cápsulas, jarabes, emulsiones, soluciones, suspensiones, o similares. Las formulaciones pueden contener cualquiera de los excipientes usuales tales como agua, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, gelatina, carbonato cálcico, gomas, y similares.

Un método especialmente preferido para administrar estos ésteres (Fórmula I y Fórmula II) es en forma de una preparación inhalante de aerosol, por ejemplo del tipo general utilizado convencionalmente en la terapia con aerosoles, como en el tratamiento de los espasmos bronquiales, en el que se incorpora un agente simpatomimético con actividad broncodilatadora efectiva con vehículos adecuados y un propelente inerte en una unidad nebulizadora. Una formulación típica de tipo de aerosol contiene, en peso: 0,25% del éster (Fórmula I o Fórmula II) o una sal adecuada del mismo farmacéuticamente aceptable, 39,75% de etanol según la Farmacopea de los EE.UU., 48% de diclorotetrafluoretano, y 12,00% de diclorodifluormetano.

La dosis unitaria individual puede variarse según se desee. Para uso general se prefiere incorporar, en un vehículo sólido, tableta o cápsula, aproximadamente

30
6.5.70.



0,1 a 100 mg del éster (Fórmula I o Fórmula II); o en un
vehículo líquido, aproximadamente 0,1 a 100 mg del éster
(Fórmula I o Fórmula II) por cada cucharadita o, en un
aerosol, 0,02 a 2 mg por cada actuación. La dosis oral
efectiva para producir broncodilatación está comprendida
en el campo aproximado de 0,002-2,0 mg/kg.

Esta invención se ilustra por los ejemplos
que siguen, sin que, no obstante, se vea limitada por és-
tos.

Ejemplo 1

A. Una mezcla de 25 g de clorhidrato de 3,4-
dihidroxifenil-terc-butilaminometil-cetona, 150 ml de áci-
do butírico saturado con cloruro de hidrógeno, y 150 ml
de cloruro de butirilo se agitó en un baño de vapor hasta
que se obtuvo una solución clara (en 6 horas aproximadamen-
te) y la solución se calentó en el baño de vapor durante
una hora. Se destilaron aproximadamente 50 ml de disolven-
te a presión reducida de la mezcla de reacción, la cual
se enfrió seguidamente. Se filtró la mezcla para recoger
un producto sólido cristalino que se lavó cuidadosamente
con éter dietílico y se secó por aspiración bajo un repa-
ro de goma durante una noche. Se obtuvieron así 31 g de
clorhidrato de 3,4-bis(butiriloxi)fenil-terc-butil-amino-
metil-cetona como un sólido blanco cristalino que fundió
a 212-215°C (descomp.) (sin corregir).

B. Una mezcla de 30 g de clorhidrato de 3,4-
bis(butiriloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, 200 ml
de alcohol etílico del 90%, y 2 g de catalizador de hidro-
genación constituido por paladio al 10% sobre carbón ve-
getal se hidrógenó durante 2 horas a 50°C bajo una presión



de hidrógeno inicial de 3,52 kg/cm². La mezcla de hidrogenación se filtró para separar el catalizador. Se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida y el residuo resultante se tomó en 50 ml de alcohol isopropílico, se dejó en reposo durante una noche a 5º, y se filtró para separar 3 g de sólido. Se evaporó el filtrado a presión reducida, se disolvió el residuo así obtenido en 50 ml de acetato de isopropilo, y se filtró esta solución para separar una pequeña cantidad de sólido insoluble. Cuando se diluyó el filtrado con éter dietílico anhidro, se separó un sólido de la solución. Se recogió este sólido en un filtro. Se obtuvieron así 20 g de clorhidrato de alcohol 3,4-bis(butiriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benzílico crudo. Se disolvió esta sal en agua y se añadió luego hidróxido amónico, dando por resultado la precipitación de la base libre, alcohol 3,4-bis(butiriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benzílico. Este precipitado se recogió en un filtro y se lavó bien, primero con agua y luego con n-hexano. Esta base, que fundía a 97-99ºC (sin corregir), se disolvió en alcohol isopropílico y se concentró esta solución a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de acetato de isopropilo y se añadió a la solución una solución etérea de cloruro de hidrógeno en una cantidad tal que proporcionó un ligero exceso sobre la cantidad requerida de cloruro de hidrógeno para la conversión de la base en el clorhidrato. Se enfrió la mezcla y se rascó el interior del recipiente para inducir la cristalización. Se diluyó la mezcla con 100 ml de éter dietílico y el precipitado sólido se recogió en un filtro y se lavó con éter dietílico anhidro, secándolo a 70ºC.

6.5.70.



Se obtuvieron así 11 g de clorhidrato de alcohol 3,4-bis (butiriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 136-138°C (sin corregir). Esta sal era soluble en agua en una proporción de al menos 20%. El pH de una solución acuosa al 1% de esta sal era 6,0; y se formó un precipitado cuando el pH de esta solución se elevó a 7,0 por adición de solución N/10 de hidróxido sódico.

Ejemplo 2

10 A. A una mezcla de 26 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil-terc-butilaminometil-cetona en 200 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 17 g de metóxido de sodio. Por destilación a presión reducida, se eliminaron 50 ml de líquido y la
15 mezcla se enfrió luego y se añadieron rápidamente, bajo una atmósfera de nitrógeno, 25 g de cloruro de isobutirilo a 5-25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una hora y se calentó luego a 70°C, separándose el disolvente por destilación. El residuo resultante se empastó
20 en 400 ml de éter dietílico, y se filtró la pasta para separar aproximadamente 10 g de un sólido insoluble. Se separó la capa etérea del filtrado, se lavó con solución acuosa diluída de hidróxido sódico y luego con agua. Se obtuvo así una solución etérea de 3,4-bis(isobutiriloxi)fe
25 nil-terc-butilaminometil-cetona. Se añadió a esta solución una solución obtenida añadiendo 4 ml de ácido clorhídrico a 25 ml de agua, y se agitó la mezcla resultante. El sólido cristalino que se formó se recogió en un filtro y se secó a 70°C. Se obtuvieron así 8,5 g de clorhidrato de 3,4-bis(isobutiriloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona

30
6.5.70.



en forma de un polvo blanco cristalino que fundió a 221 -
223°C (descomp.) (sin corregir).

5 B. Por hidrogenación catalítica de 8,5 g de
clorhidrato de 3,4-bis-(isobutiriloxi)fenil-terc-butilami-
nometil-cetona en 200 ml de alcohol etílico del 95% en
presencia de 2 g de catalizador constituido por paladio
al 10% sobre carbón vegetal, se obtuvieron 5,0 g de clor-
hidrato de alcohol 3,4-bis(isobutiriloxi)-alfa-(terc-buti-
laminometil)benzílico en forma de un polvo blanco crista-
10 lino que fundió a 190°C (sin corregir).

Ejemplo 3

A. Una mezcla de 25 g de clorhidrato de 3,4-
dihidroxifenil-terc-butilaminometil-cetona, 100 g de clo-
ruro de isovalerilo, y 100 g de ácido isovalérico se agi-
15 tó en un baño de vapor durante setenta y dos horas. Se de-
jó reposar la mezcla de reacción durante una noche a la
temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se calentó
luego y filtró en caliente para separar 18 g de sólido.
Se evaporó el filtrado a sequedad a presión reducida, y
20 el residuo resultante se cristalizó a partir de acetato
de isopropilo que contenía una pequeña cantidad de ácido
acético. Se obtuvieron así 11,2 g de clorhidrato de 3,4-
bis(isovaleriloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona como
un sólido blanco cristalino que fundió a 220-222°C (sin
25 corregir). Después de la recristalización de una muestra
de este compuesto a partir de alcohol isopropílico, el
punto de fusión fue de 224-225°C.

B. Por hidrogenación catalítica de 11,2 g de
clorhidrato de 3,4-bis-(isovaleriloxi)fenil-terc-butilami-
30 nometil-cetona en 250 ml de alcohol etílico del 95% en
6.5.70.



5 presencia de 2 g de catalizador de paladio al 10% sobre
carbón vegetal, se obtuvieron 3,6 g de clorhidrato de al-
cohol 3,4-bis(isovaleriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)
bencílico en forma de un polvo blanco cristalino que fun-
dió a 173°C (sin corregir). Esta sal era soluble en agua
a 25°C en proporción de al menos 20%. El pH de una solu-
ción acuosa al 1% era 5,4; y cuando se ajustó el pH de es-
ta solución a 7,0 por adición de solución N/10 de hidróxi-
do sódico, se formó un precipitado.

10

Ejemplo 4

A. Procediendo de una manera similar a la
descrita en el Ejemplo 2A anterior, se hicieron reaccio-
nar entre sí 26 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil-
terc-butilaminometil-cetona con 17 g de metóxido sódico y
15 la sal de fenolato sódico resultante se hizo reaccionar a
su vez con 25 g de cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo para
producir 7,0 g de clorhidrato de 3,4-bis(3,3-dimetilbuta-
noíloxi)fenil-terc-butilaminometil cetona en forma de un
sólido blanco cristalino que fundió a 225-228°C (descomp.)
20 (sin corregir).

B. Por hidrogenación catalítica de 7,0 g de
clorhidrato de 3,4-bis-(3,3-dimetilbutanoíloxi)fenil-terc-
butilaminometil cetona en 200 ml de alcohol etílico del
95% en presencia de 2 g de catalizador de paladio al 10%
25 sobre carbón vegetal, se obtuvieron 6,0 g de clorhidrato
de alcohol 3,4-bis(3,3-dimetilbutanoíloxi)-alfa-(terc-bu-
tilaminometil)bencílico en forma de un polvo blanco cris-
talino que fundió a 226°C (sin corregir). Esta sal era so-
luble en agua a 25°C en proporción de al menos 1 por cien-
to.

30

6.5.70.

Ejemplo 5



A. En atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 26 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil-terc-butilamino metil-cetona con 17 g de metóxido sódico en 200 ml de N,N-dimetilformamida y se separaron por destilación 50 ml de disolvente por debajo de 40°C a presión reducida. Se agregaron luego 31 g de cloruro de p-toluido, gota a gota, a 5-10°C. Se destiló el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se empastó el residuo resultante en una mezcla de agua y éter dietílico, y se filtró la pasta para separar 9,5 g de sólido insoluble. La capa etérea del filtrado, que contenía 3,4-bis(p-toluidoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, se separó, se lavó con agua e hidróxido sódico diluido, y se agitó después con una solución obtenida diluyendo 4 ml de ácido clorhídrico concentrado con agua a un volumen de 30 ml. Una vez que la mezcla hubo permanecido durante una hora a la temperatura ambiente, el precipitado que se había formado se recogió en un filtro, se lavó con éter dietílico, y se recristalizó en alcohol isopropílico. Se obtuvieron así 14,0 g de clorhidrato de 3,4-bis(p-toluidoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 221-224°C (sin corregir). La solubilidad de esta sal en agua a 25°C era menor de 0,1 por ciento.

B. Por hidrogenación catalítica de 13,5 g de clorhidrato de 3,4-bis-(p-toluidoxi)fenil-terc-butilamino metil-cetona en 220 ml de alcohol etílico anhidro a la temperatura ambiente en presencia de 2,0 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón vegetal hasta que se absorbió un equivalente molar de hidrógeno (se requirieron aproximadamente 30 ml de H₂).
6.5.70.



19

ximadamente 30 minutos), se obtuvieron 8,0 g de clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico en forma de un sólido pulverulento que, por tratamiento con un exceso de hidróxido amónico al 10%, se convirtió en la base libre, la cual dio un peso de 4,3 g y fundió a 80-84°C. Esta base se convirtió en su sal del ácido metanosulfónico (4,3 g), un polvo blanco cristalino que fundió a 170-172°C (sin corregir). El metanosulfonato era soluble en sulfóxido de dimetilo en la proporción de al menos 1%; y cuando se diluyó una solución al 1% en sulfóxido de dimetilo con tres volúmenes de agua, no se formó precipitado alguno.

C. A una solución de 1,1 g de metanosulfonato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-fenil-terc-butilaminometil-cetona (p.f. 185-187°C, sin corregir, obtenido haciendo reaccionar la base libre con ácido metanosulfónico) en 20 ml de alcohol metílico anhidro a 5°C en atmósfera de nitrógeno, se añadieron con agitación 100 mg de borohidruro sódico seco. Después de cinco minutos, la reacción se congeló con aproximadamente 15 gotas de ácido acético glacial para llevar el pH de la mezcla a 6 aproximadamente. La mezcla se evaporó a sequedad, se diluyó con 200 ml de éter dietílico, y se lavó con 100 ml de solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, seguido por lavados sucesivos con agua y agua saturada con cloruro sódico. Los lavados acuosos se combinaron y extrajeron con éter dietílico y este extracto se combinó con la solución etérea, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó para producir 1 g de aceite incoloro. Este aceite, que era alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, se

30
6.5.70.



diluyó con 70 ml de éter dietílico anhidro y se añadieron
0,14 ml de ácido metanosulfónico. Al enfriar, se formó un
precipitado blanco. La mezcla se concentró a un volumen
de aproximadamente 25 ml, y se filtró. El sólido blanco
5 cristalino así obtenido, que pesaba 1,1 g, era metanosul-
fonato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butila-
minometil)benfílico, idéntico al producto descrito arriba
en la parte B. El tratamiento de esta sal con hidróxido
amónico generó la base libre, que se trató con ácido acéti-
10 co para dar la sal de acetato en forma de sólido blanco
cristalino que fundía a 110°C (sin corregir).

Ejemplo 6

A. En atmósfera de nitrógeno, se añadieron
8,1 g de metóxido sódico a 13 g de clorhidrato de 3,4-di-
15 hidroxifenil-terc-butilaminometil-cetona en 200 ml de
N,N-dimetilformamida y se destilaron 50 ml de disolvente
de la mezcla de reacción a presión reducida. A continua-
ción, en atmósfera de nitrógeno, se agregaron gota a gota
7,8 g de cloruro de isovalerilo a 20-25°C y la mezcla de
20 reacción de agitó a 25°C durante una hora. Se destiló el
disolvente a presión reducida, y el residuo resultante se
tomó en una mezcla de 500 ml de agua, 3 ml de solución
acuosa de hidróxido sódico al 35%, y 200 ml de éter dietí-
lico. Se separó y desechó la capa etérea. La capa acuosa
25 se acidificó con ácido acético y el precipitado que se
formó se recogió en un filtro y se lavó cuidadosamente
con agua y n-hexano. Se obtuvieron así 12 g de 3-hidroxi-
4-(isovaleriloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona. Se
empastó esta base en 500 ml de alcohol etílico anhidro y
se añadió, con agitación, ácido metanosulfónico al 68% en
30
6.5.70.



una cantidad (5 ml) suficiente para producir una reacción ácida persistente en la pasta, la cual se agitó luego hasta que se formó un precipitado denso. Se recogió el precipitado en un filtro y se lavó con alcohol etílico y éter dietílico. Se obtuvieron así 8,1 g de metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(isovaleriloxi)-fenil-terc-butilaminometil cetona en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 242-245°C (descomp.) (sin corregir).

B. Por hidrogenación catalítica de 8,1 g de metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(isovaleriloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona suspendidos en 250 ml de alcohol etílico del 95% en presencia de 3,0 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón vegetal, se obtuvieron 4,8 g de metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(isovaleriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benzílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 148-150°C (sin corregir). La solubilidad de esta sal en agua a 25°C era al menos del 5%.

Ejemplo 7

Una mezcla de 13 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxi-terc-butilaminometil cetona, 25 ml de cloruro de o-toluido, y 35 ml de ácido trifluoroacético se calentó durante 30 minutos en un baño de vapor. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se cristalizó el residuo resultante. Este sólido, que era trifluoroacetato de 3,4-bis(o-toluido)fenil-terc-butilaminometil-cetona crudo, se suspendió en éter etílico anhidro y la suspensión se alcalinizó por tratamiento con hidróxido amónico. Se separó la capa etérea y se lavó primero con solución acuosa diluida de hidróxido sódico y después con

30
6.5.70.

19



agua. La solución etérea se filtró y el filtrado se suspendió con 4,5 g de ácido metanosulfónico en 50 ml de alcohol isopropílico. El sólido cristalino que precipitó se recogió en un filtro y se recristalizó a partir de 100 ml de alcohol isopropílico, secándose a 70°C. Se obtuvieron así 15,8 g de metanosulfonato de 3,4-bis(o-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona en forma de sólido blanco cristalino que fundió a 134-137°C (descomp.) (sin corregir). Cuando se hidrogenó catalíticamente este metanosulfonato (15,5 g), utilizando un procedimiento similar al descrito arriba en el Ejemplo 5B, se obtuvieron 12,8 g de metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(o-toluiloxi)-alfa-terc-butilaminometil)benzílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 151-153°C (sin corregir).

15

Ejemplo 8

A 50 g de N-bencil-N-metilamina en 200 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron, poco a poco, 37,2 g de 3,4-dihidroxi-alfa-cloroacetofenona con agitación ocasional de la mezcla. Se dejó que la mezcla reposase durante 30 minutos y se calentó luego a 70°C, separándose por destilación la N,N-dimetilformamida. El residuo resultante se empastó en 400 ml de agua y el producto sólido se recogió en un filtro y se lavó con agua y éter dietílico. Por tratamiento de la 3,4-dihidroxifenil N-bencil-N-metilaminometil cetona así obtenida con ácido metanosulfónico, se obtuvieron 54,5 g de la sal de metanosulfonato, p.f. 154-155°C (sin corregir). Utilizando un procedimiento similar al descrito arriba en el Ejemplo 6A, se hicieron reaccionar 36,8 g de esta sal con 16,2 g de metóxido sódico en N,N-dimetilformamida, en atmósfera de nitrógeno, y

30

6.5.70.



se añadieron después 16 g de cloruro de p-toluilo para producir 3-hidroxi-4-(p-toluiloxi)fenil N-bencil-N-metilaminometil cetona, la cual, por tratamiento con ácido metanosulfónico, se convirtió en 32 g del metanosulfonato, p. f. 214-216°C (sin corregir). El grupo N-bencilo se separó de este producto por hidrogenación catalítica en presencia de 2 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón vegetal, hasta que se absorbió el equivalente molar de hidrógeno calculado. Se obtuvieron así 20 g de metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(p-toluiloxi)fenil metilaminometil cetona, p.f. 188-189°C (sin corregir). Se hidrogenó catalíticamente esta sal en 200 ml de alcohol etílico del 95% a 25°C en presencia de 2 g de catalizador de hidrogenación de paladio al 10% sobre carbón vegetal, hasta que se absorbió un equivalente molar de hidrógeno. Esto requirió ocho horas, durante las tres últimas horas de cuyo período se calentó la mezcla de reacción a 50°C. Se obtuvieron así 12,3 g de metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(p-toluiloxi)-alfa-(N-metilaminometil)bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 185°C (sin corregir).

Ejemplo 9

A. Una mezcla de 40 g de 3,4-dihidroxi-alfa-cloroacetofenona, 86 g de dibencilamina, y 300 ml de alcohol isopropílico anhidro, se calentó a reflujo durante cuatro horas. Después de añadir 300 ml de éter dietílico anhidro, se enfrió la mezcla de reacción, se separó por filtración el sólido (clorhidrato de dibencilamina) que precipitó, y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo resultante se disolvió en 800 ml de acetato de isopropilo.

30
6.5.70.



pilo y esta solución se lavó con tres porciones de 250 ml de agua y se secó luego sobre sulfato sódico. Se añadieron a la solución seca 500 ml de alcohol isopropílico y se acidificó la mezcla por adición de una solución de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico, enfriándose a continuación. El sólido (otra porción de clorhidrato de dibencilamina) que precipitó se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y se añadió acetona al residuo, que solidificó. Este sólido se recogió en un filtro. Se obtuvieron así 54 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil N,N-dibencilaminometil cetona, que fundió a 196-198°C (sin corregir). Utilizando un procedimiento similar al descrito arriba en el Ejemplo 7, se hizo reaccionar este producto (35 g) con 40 g de cloruro de p-toluido en 50 ml de ácido trifluoroacético, y la sal de la amina-éster resultante se convirtió en la amina-éster libre por tratamiento con hidróxido amónico, tratándose luego la amina-éster libre con una solución de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico para producir 38 g de clorhidrato de 3,4-bis(p-toluido)fenil N,N-dibencilaminometil cetona, que fundió a 165-172°C (sin corregir).

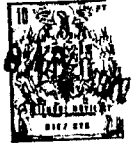
B. A 40 g de clorhidrato de 3,4-bis(p-toluido)fenil N,N-dibencilaminometil cetona en 750 ml de alcohol metílico anhidro agitados a 0-3°C en un baño de hielo se añadieron gradualmente, a lo largo de un período de 20 minutos, 10 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante una hora, se acidificó luego por adición de 13 ml de ácido acético glacial, y se separó el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo sólido así obtenido se tomó en una

30
6.5.70.



mezcla de 250 ml de agua, 25 ml de hidróxido amónico con-
centrado, y 400 ml de éter dietílico. Se separó la capa
etérea, se lavó con dos porciones de 60 ml de agua, se se
có sobre sulfato sódico, y se concentró por evaporación a
5 presión reducida. El residuo aceitoso así obtenido, que
era alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-N,N-dibencilaminome
til)bencílico crudo, se disolvió en 150 ml de alcohol iso
propílico y 25 ml de una solución de cloruro de hidrógeno
en alcohol etílico. Se separó el disolvente por evapora-
10 ción a presión reducida y el residuo resultante se agitó
en 170 ml de alcohol isopropílico anhidro mientras se ca-
lentó en un baño de vapor. El sólido cristalino que preci-
pitó se recogió en un filtro. Este producto, que pesó 35
g, se disolvió en 850 ml de alcohol metílico hirviendo y
15 la solución se concentró por evaporación a presión reduci-
da hasta que la solución se enturbió (habiéndose reducido
el volumen aproximadamente a 200 ml), enfriándose luego
en un baño de hielo. El sólido que cristalizó se recogió
en un filtro. Se obtuvieron así 25 g de clorhidrato de al-
20 cohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(N,N-dibencilaminometil)
bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fun-
dió a 221-223°C (sin corregir). Esta sal (24 g) se convir-
tió en la base libre por tratamiento con hidróxido amónico
y la base libre se disolvió en 100 ml de alcohol isopropí-
25 lico y se trató con 3,67 g de ácido metanosulfónico en 25
ml de alcohol isopropílico anhidro. Se separó el disolven-
te por evaporación a presión reducida y el metano-sulfona-
to así obtenido se desbenciló por hidrogenación catalíti-
ca en alcohol etílico anhidro en presencia de catalizador
de paladio al 10% sobre carbón vegetal, en las primeras
30

6.5.70.



etapas a la temperatura ambiente y luego, en las últimas, a 50°C. Después de la separación del catalizador, la mezcla de hidrogenación se concentró a presión reducida a un volumen de aproximadamente 75 ml. El precipitado cristalino que se formó se mezcló con 100 ml de acetona y se filtró la mezcla. El sólido así recogido, que pesaba 18 g y fundía a 176-180°C (sin corregir), se recristalizó a partir de una mezcla de partes iguales de acetona y alcohol etílico anhidro para dar 16 g de metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(aminometil)-bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 178 - 181°C (sin corregir).

Ejemplo 10

A. Una mezcla de 50 g de 3,4-bis(benciloxi)-alfa-bromopropiofenona, 50 ml de terc-butilamina y 250 ml de N,N-dimetilformamida se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vertió luego en 1500 ml de agua. El sólido que precipitó, que era 3,4-bis(benciloxi)fenil 1-(terc-butilamino)etil cetona, se convirtió en 50 g del clorhidrato, p.f. 157-159°C (sin corregir). Esta sal se hidrogenó catalíticamente en 250 ml de alcohol etílico del 95% en presencia de 2 g de catalizador de hidrogenación constituido por paladio al 10% sobre carbón vegetal hasta que se absorbió la cantidad teórica de hidrógeno requerida para la separación de los dos grupos bencilo. Esta reducción requirió aproximadamente media hora. El producto resultante, que era clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil 1-(terc-butilamino)etil cetona, después de empastarlo en acetato de isopropilo, era un sólido blanco cristalino que pesaba 28 g y fundía a 237-239°C

30
6.5.70.



(descomp.) (sin corregir).

5 B. Una porción de 10 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil 1-(tert-butilamino)etil cetona se hidrogenó catalíticamente en 200 ml de alcohol etílico del 95% en presencia de catalizador de hidrogenación constituido por paladio al 10% sobre carbón vegetal hasta que se absorbió un equivalente molar de hidrógeno. Esto requirió ocho horas, con calentamiento durante las tres últimas horas. Por separación del catalizador y aislamiento del producto de reducción, se obtuvieron 6 g de clorhidrato de alcohol 3,4-dihidroxi-alfa-1-(terc-butilamino)etil bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 216°C (sin corregir).

15 C. Una mezcla de 13,5 g de clorhidrato de 3,4-dihidroxifenil-1-(terc-butilamino)etil-cetona, 18 g de cloruro de isovalerilo, y 50 ml de ácido trifluoroacético se calentó a reflujo durante una hora y a continuación se evaporó el material volátil de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se empastó en éter dietílico-hidróxido amónico diluido. Se separó la capa etérea, se lavó primero con solución diluida de hidróxido sódico y luego con agua, y se evaporó para dar un residuo que se tomó en 50 ml de alcohol isopropílico y 4 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución resultante se evaporó a presión reducida y el residuo así obtenido se cristalizó a partir de acetato de isopropilo para dar 13 g de clorhidrato 3,4-bis(isovaleriloxi)fenil-1-(terc-butilamino)etil-cetona en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 181-183°C (sin corregir). Esta sal se hidrogenó catalíticamente, utilizando un procedi-

30
6.5.70.



miento similar al descrito arriba en el Ejemplo 5B, para dar 10 g de clorhidrato de alcohol 3,4-bis(iso-valeriloxi--alfa- 1-terc-butilamino)etil bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 152°C (sin corregir).

5

Ejemplo 11

Utilizando un procedimiento similar al descrito arriba en el Ejemplo 7, 15 g de clorhidrato de 3,4-dihroxifenil 1-(ciclopentilamino)propil cetona \angle p.f.

10

108-112°C (sin corregir); \angle obtenido haciendo reaccionar entre sí 3,4-bis(dibenciloxi)fenil 1-bromopropil cetona con ciclopentilamina y desbencilando la 3,4-bis(dibencilo

15

xi)fenil 1-(ciclopentilamino)propil cetona resultante, p. f. 150°C (sin corregir) por hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre carbón vegetal \angle se hicieron

20

reaccionar con 25 ml de cloruro de p-toluido en 35 ml de ácido trifluoroacético, y la sal de amina-éster resultante se convirtió en la amina-éster libre por tratamiento con hidróxido amónico, tratándose luego la amina-éster li

25

bre con ácido clorhídrico para dar 18,9 g de clorhidrato de 3,4-bis(p-toluiloxi)fenil 1-(ciclopentilamino)propil cetona en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 198-201°C (sin corregir). Esta sal (18,5 g) se hidrogenó catalíticamente, utilizando el procedimiento descrito

arriba en el Ejemplo 5B, para dar 14,4 g de clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)--alfa- \angle 1-(ciclopentilamino)propil \angle bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 180°C (sin corregir).

Ejemplo 12

A 5,3 g de metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)--alfa-(terc-butilaminometil)bencílico en 25

30
6.5.70.



ml de ácido acético glacial se añadieron 2,1 ml de cloruro de acetilo, y la mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo solución completa. Esta solución se concentró para dar un sólido que se recrystalizó en acetato de isopropilo. Se obtuvo así el metanosulfonato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencil acetato en forma de un sólido blanco cristalino que pesaba 1,2 g y fundía a 153-155°C (sin corregir).

Ejemplo 13

A. Una mezcla de 130 g de 3-clorometil-4-hidroxiacetofenona, 650 ml de anhídrido acético, y 130 ml de cloruro de acetilo, se calentó a reflujo durante 3 horas y seguidamente la mezcla de reacción se concentró y se destiló fraccionadamente a presión reducida. La fracción que destiló a 135-148°C a una presión de 0,6 mm Hg, solidificó. Este producto, que dió un peso de 94,9 g, era 3-clorometil-4-acetoxiacetofenona.

B. A 200 g de ácido pivalico se añadieron 17,1 g de metóxido sódico en alcohol metílico y la mezcla de reacción resultante se separó del alcohol metílico por arrastre a presión reducida. Al residuo sólido así obtenido se añadieron 71,4 g de 3-clorometil-4-acetoxiacetofenona y la mezcla se calentó con agitación, dejando que se separasen por destilación 110 ml de materia. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se enfrió, añadiéndose una mezcla de agua y éter dietílico. Se disolvió la totalidad, excepto aproximadamente 10 g de material gomoso. Se separó la capa de éter y se lavó tres veces con solución acuosa fría de bicarbonato sódico y una vez con agua. La solución etérea se secó luego sobre sulfato mag-

30
6.5.70.



nésico anhidro, se concentró, y se destiló a presión reducida. Después de destilar 4,1 g de cabezas que se desecharon, se obtuvieron 44,9 g de una fracción que destiló a 158-168°C a una presión de 0,1 mm de Hg. Este producto era 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)acetofenona ligeramente impura.

5
10
15
20
25
30

C. A 43 g de 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)acetofenona en 225 ml de cloroformo se añadió gradualmente, a lo largo de un período de 30 minutos, una solución de bromo en 40 ml de cloroformo. Durante esta adición, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 10°C por adición a la misma de dióxido de carbono sólido. La solución clorofórmica de la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, dos veces con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico, y finalmente una vez con agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante, que consistía en 21,5 g de 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)-alfa-bromo acetofenona cruda, se añadió con agitación a una solución de 9,45 ml de terc-butilamina y 13,1 g de trietilamina en 225 ml de sulfóxido de dimetilo. Durante esta adición, la mezcla de reacción se agitó a 10-15°C y después de ello se agitó a 20°C durante media hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo varias veces con éter dietílico. Los extractos etéreos se reunieron, secaron, y concentraron. El residuo gomoso así obtenido, que era 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona cruda, se trató con 8,5 g de ácido metanosulfónico para dar 19,5 g de metanosulfonato de 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona en forma de un

6.5.70.



sólido blanco cristalino que fundió a 164-173°C (sin corregir).

5 D. A una solución de 2,5 g de metanosulfonato de 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona en 30 ml de alcohol metílico a -10°C, se añadieron, poco a poco, 0,3 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó luego durante diez minutos a -10°C y se añadió gradualmente ácido acético glacial hasta que la mezcla alcanzó la neutralidad. Se concentró luego la mezcla en un evaporador rotativo, y el residuo resultante se disolvió en 25 ml de agua fría. Esta solución se hizo ligeramente alcalina por adición de hidróxido amónico y se extrajo tres veces con éter dietílico. Se combinaron los extractos etéreos, se secaron sobre sulfato cálcico anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo gomoso resultante se disolvió en 20 ml de acetato de isopropilo y se añadieron a esta solución 0,35 ml de ácido metanosulfónico y un volumen de éter dietílico. El precipitado blanco que se formó se recogió en un filtro. Este producto [1,4 g, p.f. 200-203°C (sin corregir)] se 20 recrystalizó en acetato de isopropilo para dar 1,3 g de metanosulfonato de alcohol 3-(pivaliloximetil)-4-(pivaliloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benzílico en forma de un sólido blanco cristalino que fundió a 200-203°C (sin corregir). 25

Ejemplo 14

A. A 180 g de ácido isovalérico se añadieron 19 g de metóxido sódico en alcohol metílico. El alcohol metílico y el isovalerato de metilo se separaron de la mezcla de reacción resultante por evaporación a presión

30
6.5.70.



reducida en un baño de vapor. Al residuo así obtenido se añadieron 68,0 g de 3-clorometil-4-acetoxiacetofenona, y la mezcla se calentó, dejando que se separase por destilación el ácido acético formado en la reacción. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en éter dietílico y la capa etérea se separó y se lavó tres veces con solución acuosa diluída de bicarbonato sódico y una vez con agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se destiló fraccionadamente bajo presión reducida para dar 62 g de 3-(isovaleriloximetil)-4-(isovaleriloxi)acetofenona como una fracción que destilaba a 158-168°C a la presión de 0,08 - 0,1 mm de Hg.

5

10

15

B. A 33,4 g de 3-(isovaleriloximetil)-4-(isovaleriloxi)acetofenona en 200 ml de cloroformo se añadieron, gota a gota y con agitación, 5,2 ml de bromo a 0°C. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa diluída de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo así obtenido, que contenía 3-(isovaleriloximetil)-4-(isovaleriloxi)-alfa-bromoacetofenona, se añadió con enfriamiento a una solución de 7,3 g de terc-butilamina y 10,1 g de trietilamina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo. Esta mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 30 minutos y se vertió luego en agua helada, extrayéndose con éter dietílico. El extracto etéreo se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato cálcico anhidro, y se concentró. El residuo, que era 3-(isovaleriloximetil)-4-(isovaleriloxi)fenil-terc-butilaminometilcetona cruda, se hizo reaccionar con ácido metanosulfóni

20

25

30

6..5.70.



co para dar 5,0 g de metanosulfonato de 3-(isovaleriloxi-
metil)-4-(isovaleriloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona
en forma de un sólido cristalino que fundió a 190-215°C
(sin corregir).

5 C. A una solución de 5,0 g de metanosulfona-
to de 3-(isovaleriloximetil)-4-(isovaleriloxi)fenil-terc-
butilaminometil cetona en 60 ml de alcohol metílico a
-10°C se añadieron, poco a poco, 0,6 g de borohidruro só-
10 dico. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos
a una temperatura comprendida entre -5 y -10°C, y se neu-
tralizó luego por adición de ácido acético, y se concen-
tró en un evaporador rotativo. El residuo así obtenido se
disolvió en 50 ml de agua fría y la solución se hizo li-
geramente alcalina por adición de hidróxido amónico, ex-
15 trayéndose después tres veces con éter dietílico. Se reu-
nieron los extractos etéreos, se secaron sobre sulfato
cálcico anhidro, y se concentraron. El residuo gomoso re-
sultante, que era alcohol 3-(isovaleriloximetil)-4-(isova-
leriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico crudo, se
20 convirtió en 3,5 g de metanosulfonato de alcohol 3-(isova-
leriloximetil)-4-(isovaleriloxi)-alfa-(terc-butilaminome-
til)bencílico en forma de un sólido blanco cristalino que
fundió a 125-126°C (sin corregir).

Los siguientes son ejemplos ulteriores de los
25 ésteres de las Fórmulas I y II que se obtuvieron por los
métodos de esta invención descritos e ilustrados anterior-
mente en esta memoria:

Ejemplo Núm. 15: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-metil-
butanoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f.
163-165°C (sin corregir).

30
6.5.70.



Ejemplo Núm. 16: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(pivalilo-
xi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 249°C (sin
corregir).

5 Ejemplo Núm. 17: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(3-metil-
pentanoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f.
139-140°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 18: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(2,2-
dimetilpentanoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico,
p.f. 107-109°C (sin corregir).

10 Ejemplo Núm. 19: Alcohol 3,4-bis(decanoiloxi)-alfa-(terc-
butilaminometil)bencílico, p.f. 73-74°C (sin corregir), y
el metanosulfonato, p.f. 45-48°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 20: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(octadeca-
noiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 75 -
15 78°C (sin corregir), y metanosulfonato de alcohol 3,4-bis
(octadecanoiloxi)-alfa-(tert-butilaminometil)bencílico,
p.f. 105-108°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 21: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(1-metilci-
clopropanocarboniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencíli-
20 co, p.f. 210-212°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 22: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(ciclohexa-
nocarboniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f.
212-213°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 23: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(benzoilo-
25 xi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 214-216°C
(sin corregir).

Ejemplo Núm. 24: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-anisoilo-
xi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 165°C (sin
corregir).

30 Ejemplo Núm. 25: Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-
6.5.70.



(pivaliloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 175-177°C (sin corregir).

5 Ejemplo Núm. 26: Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(3,3-dimetilbutanoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 176-178°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 27: Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 203-205°C (sin corregir).

10 Ejemplo Núm. 28: Clorhidrato de alcohol 3-(isovaleriloxi)-4-(pivaliloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 202-204°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 29: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(ciclopropanocarboniloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico, p.f. 125-127°C (sin corregir).

15 Ejemplo Núm. 30: Trifluoroacetato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico, p.f. 115-117°C, y el metanosulfonato, p.f. 114-116°C (sin corregir).

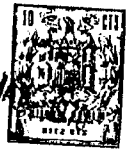
20 Ejemplo Núm. 31: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(m-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 135°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 32: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(2,4-dimetilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 170-172°C (sin corregir).

25 Ejemplo Número. 33: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(2,5-dimetilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 156-158°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 34: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(3,4-dimetilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 212°C (sin corregir).

30
6.5.70.



19 M

Ejemplo Núm. 35: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(3,5-dimetilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 190-193°C (sin corregir).

5 Ejemplo Núm. 36: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-tolila cetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 115 - 117°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 37: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-metoxifenilacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 124-127°C (sin corregir).

10 Ejemplo Núm. 38: Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(p-anisoi-loxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 211-213°C (descomp.) (sin corregir).

15 Ejemplo Núm. 39: Metanosulfonato de alcohol 3-acetoxi-4-(p-toluiloxi)alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 171-173°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 40: Trifluoroacetato de alcohol 3-(p-toluiloxi)-4-benzoiloxi-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 162-166°C, y el metanosulfonato, p.f. 154-156°C (sin corregir).

20 Ejemplo Núm. 41: Metanosulfonato de alcohol 3-benzoiloxi-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico, p.f. 183-185°C (sin corregir).

25 Ejemplo Núm. 42: Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(N-metilaminometil)bencílico, p.f. 110-112°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 43: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-[1-(terc-butilamino)etil]bencílico, p.f. 228°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 44: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-[1-(N-isopropilamino)etil]bencílico, p.f. 228 -

30
6.5.70.



230°C (descomp.) (sin corregir).

Ejemplo Núm. 45: Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-toluido xi)-alfa-[1-(isopropilamino)propil]bencílico, p.f. 203 - 205°C (sin corregir).

5 Las siguientes cetonas-éster de Fórmulas III y IV se obtuvieron también por los métodos de esta invención descritos e ilustrados anteriormente en esta memoria:

10 Ejemplo Núm. 46: Clorhidrato de 3,4-bis(2-metilbutanoilo xi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 218-221°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 47: Clorhidrato de 3,4-bis(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 243-244°C (descomp.) (sin corregir).

15 Ejemplo Núm. 48: Clorhidrato de 3,4-bis(3-metilpentanoilo xi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 139-140°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 49: Clorhidrato de 3,4-bis(2,2-dimetilpentanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 183-185°C (sin corregir).

20 Ejemplo Núm. 50: Clorhidrato de 3,4-bis(decanoiloxi)-fenil-terc-butilaminometil-cetona, que se descomponía lentamente por encima de 235°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 51: Clorhidrato de 3,4-bis(octadecanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 180-185°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 52: Clorhidrato de 3,4-bis(1-metilciclopropanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 253-255°C (descomp.) (sin corregir).

30 Ejemplo Núm. 53: Clorhidrato de 3,4-bis(ciclohexanocarbo
6.5.70.



niloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 204-210°C (descomp.) (sin corregir).

5 Ejemplo Núm. 54: Clorhidrato de 3,4-bis(benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 215-218°C (descomp.) (sin corregir).

Ejemplo Núm. 55: Clorhidrato de 3,4-bis(p-anisiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 205-208°C (sin corregir).

10 Ejemplo Núm. 56: Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 268-270°C (descomp.) (sin corregir), y el metanosulfonato, p.f. 260 - 263°C (descomp.) (sin corregir).

15 Ejemplo Núm. 57: Metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(3,3-dimetilbutanoiloxi)-fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 240-245°C (descomp.) (sin corregir).

Ejemplo Núm. 58: Metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(p-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 265°C (descomp.). (sin corregir).

20 Ejemplo Núm. 59: Clorhidrato de 3-(isovaleriloxi)-4-(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 216-220°C. (sin corregir).

Ejemplo Núm. 60: Clorhidrato de 3,4-bis(ciclopropanocarboniloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona, un vidrio.

25 Ejemplo Núm. 61: 3,4-bis(p-toluiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona, p.f. 82-85°C (sin corregir), y el trifluoroacetato, p.f. 193-195°C (sin corregir).

Ejemplo Núm. 62: Clorhidrato de 3,4-bis(m-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 215-218°C (sin corregir).

30 Ejemplo Núm. 63: Metanosulfonato de 3,4-bis(2,4-dimetil-

378092



19 MA

benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 120 -
123°C (descomp.) (sin corregir).

5 Ejemplo Núm. 64: Metanosulfonato de 3,4-bis(2,5-dimetil-
benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 134 -
137°C (descomp.) (sin corregir).

Ejemplo Núm. 65: Metanosulfonato de 3,4-bis(3,4-dimetil-
benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 119 -
122°C (sin corregir).

10 Ejemplo Núm. 66: Metanosulfonato 3,4-bis(3,5-dimetilben-
zoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 123-128°C
(sin corregir).

Ejemplo Núm. 67: Clorhidrato de 3,4-bis(p-tolilacetoxi)
fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 205-208°C (des-
comp.) (sin corregir).

15 Ejemplo Núm. 68: Clorhidrato de 3,4-bis(p-metoxifenilace-
toxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 204-207°C
(descomp.) (sin corregir).

20 Ejemplo Núm. 69: 3-hidroxi-4-(benzoiloxi)fenil-terc-buti-
laminometil-cetona, p.f. 150-165°C (descomp.) (sin corre-
gir), y su metanosulfonato, p.f. 245°C (descomp.) (sin
corregir).

25 Ejemplo Núm. 70: 3-hidroxi-4-(p-anisoi-loxi)fenil-terc-bu-
tilaminometil-cetona, p.f. 170-175°C (descomp.) (sin co-
rregir), y su clorhidrato, p.f. 235°C (descomp.) (sin co-
rregir).

Ejemplo Núm. 71: Metanosulfonato de 3-acetoxi-4-(p-tolui-
loxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 204-207°C
(sin corregir).

30 Ejemplo Núm. 72: Metanosulfonato de 3-(p-tolui-loxi)-4-
30 (benzoiloxi)-fenil-terc-butilaminometil-cetona, p.f. 205 -
6.5.70.



210°C (descomp.) (sin corregir).

Ejemplo Núm. 73: Hidrato de metanosulfonato de 3-benzoi-
loxi-4-(p-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona,
p.f. 115°C (sin corregir).

5 Ejemplo Núm. 74: Metanosulfonato de 3,4-bis(p-toluiloxi)
fenil-N-metilaminometil-cetona, p.f. 195-197°C (sin co-
rregir).

Ejemplo Núm. 75: Clorhidrato de 3,4-bis(p-toluiloxi)fe-
nil-1-(terc-butilamino)etil-cetona, p.f. 225-228°C
10 (descomp.) (sin corregir).

Ejemplo Núm. 76: Clorhidrato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-
(isopropilamino)-propiofenona, p.f. 233-235°C (descomp.)
(sin corregir).

Ejemplo Núm. 77: Clorhidrato de 3,4-bis(p-toluiloxi)fe-
nil-1-(isopropilamino)propil-cetona, p.f. 204-207°C
15 (descomp.) (sin corregir).

Los siguientes son ulteriores ejemplos ilus-
trativos de los ésteres de Fórmulas I y II que se obtie-
nen de acuerdo con los procedimientos descritos anterior-
mente en esta memoria:

Pivalato de 3,4-bis(isovaleriloxi)-alfa-(terc-
butilaminometil)bencilo;

isovalerato de 3-(pivaliloxi)-4-(p-toluiloxi)-
alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;

25 p-toluato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(terc-
butilaminometil)bencilo;

ciclopropanocarboxilato de 3,4-bis(2-metilbu
tanoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;

3,4-octadienoato de 3,4-bis(octadecanoiloxi)-
alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;

30
6.5.70.



- fenoxiacetato de 3-hidroxi-4-(m-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;
- nicotinato de 3-hidroxi-4-(p-anisoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;
- 5 propionato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencilo;
- 2-naftalencarboxilato de 3,4-bis(2,4-dimetilbenzoiloxi)-alfa-(metilaminometil)bencilo;
- ciclohexanoacetato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-(aminometil)bencilo;
- 10 alfa-(aminometil)bencilo;
- p-acetamidofenilacetato de 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-[1-(isopropilamino)-2-metilpropil]bencilo;
- estearato de 3,4-bis(isovaleriloxi)-alfa-1-(terc-butilamino)butil]bencilo;
- 15 p-trifluorometilbenzoato de 3,4-bis(m-clorobenzoiloxi)-alfa-[1-(ciclopropilamino)-propil]bencilo;
- 2,3,5-trifluorobenzoato de 3-hidroxi-4-(decanoiloxi)-alfa-[1-(ciclohexilamino)etil]bencilo;
- alcohol 3-(2,5-hexadienoiloxi)-4-hidroxi-alfa-[1-(terc-butilamino)-2-metilbutil]bencilo;
- 20 alcohol 3,4-bis(p-toluiloxi)-alfa-[1-(ciclohexilamino)butil]bencilo;
- alcohol 3-(p-toluiloximetil)-4-(pivaliloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;
- 25 alcohol 3-(p-toluiloximetil)-4-hidroxi-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;
- alcohol 3-(p-toluiloximetil)-4-(m-toluiloxi)-alfa-[1-(terc-butilamino)etil]bencilo;
- alcohol 3-(isonicotinoiloximetil)-4-(crotonoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo;
- 30

6.5.70.



alcohol 3-(ciclobutanocarboniloximetil)-4-(fe
noxiacetoxi)-alfa-(aminometil)bencílico;

alcohol 3-(o-toluiloximetil)-4-(benzoiloxi)-
alfa-(1-aminometil)bencílico;

5 alcohol 3-(p-toluiloximetil)-4-(p-toluiloxi)-
alfa-(ciclopropilaminometil)bencílico;

alcohol 3-(dodecanoiloximetil)-4-(p-dietilami
nobenzoiloxi)-alfa-(1-aminopropil)bencílico;

10 alcohol 3-(p-bromobenzoiloximetil)-4-(ciclo-
pentanocarboniloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico;

alcohol 3-(benzoiloximetil)-4-(ciclobutanoace
toxi)-alfa-[1-(etilamino)etil]bencílico;

alcohol 3-(fenoxiacetoximetil)-4-hidroxi-alfa-
(terc-butilaminometil)bencílico;

15 alcohol 3-(3-fenilpropioniloximetil)-4-hidro-
xi-alfa-[1-(terc-butilamino)-2-metilpropil]bencílico;

alcohol 3-(m-clorobenzoiloximetil)-4-(pivali-
loxi)-alfa-(ciclopropilaminometil)bencílico;

20 alcohol 3-(3,4-dimetilbenzoiloximetil)-4-(3,4-
dimetilbenzoiloxi)-alfa-(ciclohexilaminometil)bencílico;

alcohol 3-(3,4,5-trimetoxibenzoiloximetil)-4-
(acetoxi)-alfa-[1-(ciclopentilamino)propil]bencílico;

25 alcohol 3-(2-bromo-4-metoxibenzoiloximetil)-4-
(ciclohexil-acetoxi)-alfa-[1-(terc-butilamino)butil]ben-
cílico;

fenilacetato de 3-(1-naftalenocarboniloxime-
til)-4-hidroxi-alfa-(etilaminometil)bencílico;

acetato de 3-(p-anisoiloximetil)-4-(2,2-dime-
tilpentanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico;

30 6.5.70. estearato de 3-(p-toluiloximetil)-4-(p-toluilo



xi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico;

2-metilciclopropanocarboxilato de 3-(fenoxia
cetoximetil)-4-(ciclopentanocarboniloxi)-alfa-1-terc-
butilamino)propil/bencílico;

5 2,5-hexadienoato de 3-(2,4-dimetilbenzoiloxi-
metil)-4-(3,4-dimetilbenzoiloxi)-alfa-(aminometil)bencílico;

y
m-toluato de 3-(3,3-dimetilbutanoiloximetil)
-4-(cicloheptanocarboniloxi)-alfa-1-(metilamino)etil/

10 bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(tetradeca-
noiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(docosanoi-
loxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

15 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(ciclopropano-
carboniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Alcohol 3,4-bis(ciclobutanocarboniloxi)-alfa-
(terc-butilaminometil)bencílico.

20 Alcohol 3,4-bis(ciclopentanocarboniloxi)-alfa-
(terc-butilaminometil)bencílico.

Alcohol 3,4-bis(cicloheptanocarboniloxi)-alfa-
(terc-butilaminometil)bencílico.

Alcohol 3,4-bis(2-hexilciclopropanocarbonilo-
xi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

25 Alcohol 3,4-bis(1-metil-3-isopropilciclopenta-
nocarboniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Alcohol 3,4-bis(1,3-dimetilciclobutanocarboni-
loxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

30 Alcohol 3,4-bis(2-amilciclopropanoacetoxi)-
alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

6.5.70.



Alcohol 3,4-bis(2,2-dimetil-3-etilciclobutanoacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Alcohol 3,4-bis(ciclohexanoacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

5 Alcohol 3,4-bis(4-metilcicloheptanoacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Alcohol 3,4-bis(2-isobutilciclopropanopropioniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

10 Alcohol 3,4-bis(alfa-metilciclopropanoacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Alcohol 3,4-bis(cicloheptanopropioniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-terc-butilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

15 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-metil-4-etilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-etoxibenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

20 Bromhidrato de alcohol 3,4-bis(p-acetamidobenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(3,4,5-tributoxibenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(3,5-dimetoxi-4-etoxibenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

25 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-bromo-5-clorobenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(2,3,4-triclorobenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

30 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2,3,5-trifluorobenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)benfílico.

6.5.70.



Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(3,5-bis(tri-fluorometil)benzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencí-
lico.

5 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-etoxi-5-fluorobenzoi-
loxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2,6-dimetil-4-propoxibenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

10 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(fenilacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-etilfenilacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

15 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2,5-dimetil-4-metoxifenilacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-bromo-4,5-dietoxifenilacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

20 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(β -fenilpropioniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(β -(2-bromo-4-metoxifenil)propioniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

25 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2-naftalencarboniloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(fenoxiacetoxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

30 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(p-dietilaminobenzoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.
6.5.70.



Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(nicotinoiloxi)-
alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(crotonoiloxi)-
alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

5 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(9-octadecenoiloxi)-
alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(5,13-docosadie
noiloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

10 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(7,7-dime-
tiloctanoiloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(dodecanoiloxi)-
alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

15 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(2,2,17,
17-tetrametiloctadecanoiloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)
benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(1-metilci
clopropanocarboniloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfili
co.

20 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(ciclohep-
tanocarboniloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(ciclohexa
noacetoxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(ciclopent-
tanopropioniloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

25 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(nicotinoiloxi)-
alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(2,3,4-tri
clorobenzoiloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(decanoiloxi)-4-(pi-
valiloxi)-alfa-(terc-butylaminometil)benfílico.

30
6.5.70.



19

Clorhidrato de alcohol 3-(o-toluiloxi)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

5 Clorhidrato de alcohol 3-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-4-(pivaliloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(isovaleriloxi)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

10 Clorhidrato de alcohol 3-(3,3-dimetilbutanocarboniloxi)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3-(docosanoiloxi)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

15 Metanosulfonato de alcohol 3-(p-isopropoxifenilacetoxi)-4-(7,7-dimetiloctanoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-nicotinoiloxi-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

20 Metanosulfonato de alcohol 3-(9-octadecenoiloxi)-4-(nicotinoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(1,3-dimetilciclobutanocarboniloxi)-4-(isovaleriloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

25 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(2,2-dimetilpentanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(7,7-dimetiloctanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(hexadecanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

30
6.5.70.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(docosanoi-



loxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(4-metilciclohexanoacetoxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

5 Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(cicloheptanocarboniloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3,4-bis(fenilacetoxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

10 Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(3,7-dimetil-3,6-octadienoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(3,7-dimetil-octadecanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(isonicotinoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

15 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(octanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(3,3-dimetilciclobutanocarboniloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

20 Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(fenoxiacetoxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(1-naftalencarboniloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

25 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(p-toluiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(nicotinoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(2,3,4-trimetilbenzoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)benfílico.

30
6.5.70. Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(m-dimetil-



laminobenzoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(o-propionamidobenzoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

5 Clorhidrato de alcohol 3-hidroxi-4-(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(10,13-octadecadienoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

10 Metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(octadecanoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(3,3-dimetilpentanoiloxi)-4-(isovaleriloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

15 Clorhidrato de alcohol 3-(p-toluiloxi)-4-(isovaleriloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(picolinoiloxi)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

20 Clorhidrato de alcohol 3-(isovaleriloxi)-4-(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(ciclohexanocarboniloxi)-4-(fenoxiacetoxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

25 Clorhidrato de alcohol 3-(3,3-dimetilheptadecanoiloxi)-4-(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de alcohol 3-(2,5-hexadienoiloxi)-4-(3,3-dimetilciclobutanocarboniloxi)-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

30
6.5.70. Metanosulfonato de alcohol 3-hidroxi-4-(ben-



zoiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Clorhidrato de p-anisato de 3-hidroxi-4-(p-anisoiiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

5 Clorhidrato de acetato de 3-hidroxi-4-(p-anisoiiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(2,2-dimetilpentanoiloxi)-alfa-(metilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de alcohol 3,4-bis(2,2-dimetilpentanoiloxi)-alfa-(aminometil)bencílico.

10 Metanosulfonato de alcohol 3-(pivaliloximetil)-4-(m-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

Metanosulfonato de p-toluato de 3-(pivaliloximetil)-4-(m-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

15 Metanosulfonato de p-toluato de 3-(pivaliloximetil)-4-hidroxi-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

Metanosulfonato de alcohol 3-(p-toluiloximetil)-4-(m-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

20 Metanosulfonato de p-toluato de 3-(p-toluiloximetil)-4-(m-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

Metanosulfonato de p-toluato de 3-(p-toluiloximetil)-4-hidroxi-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

Metanosulfonato de alcohol 3-(p-toluiloximetil)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

25 Metanosulfonato de pivalato de 3-(p-toluiloximetil)-4-(p-toluiloxi)-alfa-(terc-butilaminometil)bencilo.

Los siguientes son ejemplos ilustrativos ulteriores de los ceto-ésteres de las Fórmulas III y IV que se obtienen de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente en esta memoria:

30
6.5.70.



Metanosulfonato de 3,4-bis(tetradecanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3,4-bis(docosanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

5 Clorhidrato de 3,4-bis(ciclopropanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(ciclobutanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

10 3,4-Bis(ciclopentanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(cicloheptanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(2-hexilciclopropanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

15 3,4-Bis(1-metil-3-isopropilciclopentanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(1,3-dimetilbutanocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

20 3,4-Bis(2-amilciclopropanoacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(2,2-dimetil-3-etilciclobutanoacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(ciclohexanoacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

25 3,4-Bis(4-metilcicloheptanoacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(2-isobutilciclopropanopropioniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(cicloheptanopropioniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

30
6.5.70.

48 MAY



3,4-Bis(alfa-metilciclopropanoacetoxi)fenil-
terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(p-tert-butilbenzoilo-
xi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

5 Clorhidrato de 3,4-bis(2-metil-4-etilbenzoilo-
xi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(p-etoxibenzoiloxi)fe-
nil-terc-butilaminometil-cetona.

10 Bromhidrato de 3,4-bis(p-acetamidobenzoiloxi)
fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(3,4,5-tributoxibenzoil-
loxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(3,5-dimetoxi-4-etoxi-
benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil cetona.

15 Clorhidrato de 3,4-bis(2-bromo-5-clorobenzoil-
loxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3,4-bis(2,3,4-tricloroben-
zoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

20 Clorhidrato de 3,4-bis(2,3,5-trifluorobenzoilo-
xi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(3,5-bis(trifluorometil)
benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(2-etoxi-5-fluorobenzoil-
loxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

25 Clorhidrato de 3,4-bis(2,6-dimetil-4-propoxi-
benzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(2-cloro-3-metoxi-4-me-
tilbenzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

30 Clorhidrato de 3,4-bis(fenilacetoxi)fenil-
terc-butilaminometil-cetona.

6.5.70.



Clorhidrato de 3,4-bis(p-etilfenilacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

3,4-Bis(2,5-dimetil-4-metoxifenilacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

5 Clorhidrato de 3,4-bis(2-bromo-4,5-dietoxifenilacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(β -fenilpropioniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

10 Clorhidrato de 3,4-bis(β -(2-bromo-4-metoxifenil)propioniloxi)-fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(2-naftalencarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(fenoxiacetoxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

15 Clorhidrato de 3,4-bis(p-dietilaminobenzoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(nicotinoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

20 Clorhidrato de 3,4-bis(crotonoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(9-octadecenoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(5,13-docosadienoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

25 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(7,7-dimetiloctanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(dodecanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

30 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(2,2,17,17-tetrametiloctadecanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

49 MAY



Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(1-metilciclopropa
nocarboniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(cicloheptanocarbo
niloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

5 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(ciclohexanoaceto-
xi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(ciclopentanopro-
pioniloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

10 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(nicotinoiloxi)fe-
nil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(2,3,4-tricloroben-
zoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-(decanoiloxi)-4-(pivaliloxi)
fenil-terc-butilaminometil-cetona.

15 Clorhidrato de 3-(o-toluiloxi)-4-(p-toluiloxi)
fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)
-4-(pivaliloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

20 Clorhidrato de 3-(isovaleriloxi)-4-(p-tolui-
loxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-(3,3-dimetilbutanocarbonilo-
xi)-4-(p-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3-(docosanoiloxi)-4-(p-to-
luiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

25 Metanosulfonato de 3-(p-isopropoxifenilaceto-
xi)-4-(7,7-dimetiloctanoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-
cetona.

Clorhidrato de 3-(nicotinoiloxi)-4-(p-tolui-
loxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

30 Metanosulfonato de 3-(9-octadecenoiloxi)-4-
6.5.70.

19 MA



(nicotinoiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-(1,3-dimetilciclobutanocarbo
niloxi)-4-(isovaleriloxi)fenil-terc-butilaminometil-ceto-
na.

5 Clorhidrato de 3,4-bis(2,2-dimetilpentanoilo-
xi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3,4-bis(7,7-dimetiloctanoi-
loxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

10 Metanosulfonato de 3,4-bis(hexadecanoiloxi)fe-
nil-isopropilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3,4-bis(docosanoiloxi)fe-
nil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(4-metilciclohexanoace-
toxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

15 Clorhidrato de 3,4-bis(cicloheptanocarbonilo-
xi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3,4-bis(fenilacetoxi)fenil-iso-
propilaminometil-cetona.

20 Metanosulfonato de 3,4-bis(3,7-dimetil-3,6-oc-
tadienoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3,4-bis(isonicotinoiloxi)
fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(octanoiloxi)fenil-
isopropilaminometil-cetona.

25 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(3,3-dimetilciclo-
butanocarboniloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(fenoxiacetoxi)
fenil-isopropilaminometil-cetona.

30 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(1-naftalencarboni-
loxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

6.5.70.

19 MA



3-Hidroxi-4-(p-toluiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(nicotinoiloxi)fenil isopropilaminometil cetona.

5 Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(2,3,4-trimetilbenzoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(m-dimetilaminobenzoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

10 Metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(o-propionamidobenzoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3-hidroxi-4-(10,13-octadecadienoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

15 Sal clorhidrato de 3-(3,3-dimetilpentanoiloxi)-4-(isovaleriloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-hidroxi-4-(isovaleriloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona 3-(p-toluiloxi)-4-(isovaleriloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

20 Clorhidrato de 3-(picolinoiloxi)-4-(p-toluiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-(isovaleriloxi)-4-(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

25 Clorhidrato de 3-(ciclohexanocarboniloxi)-4-(fenoxiacetoxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Clorhidrato de 3-(3,3-dimetilheptadecanoiloxi)-4-(2-cloro-3-metoxi-4-metilbenzoiloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

30
6.5.70.

Clorhidrato de 3-(2,5-hexadienoiloxi)-4-(3,3-

N 9 MAY



dimetilciclobutanocarboniloxi)fenil-isopropilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3,4-bis(2,2-dimetilpentanoiloxi)fenil-metilaminometil-cetona.

5 Metanosulfonato de 3-(pivaliloximetil)-4-(m-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Metanosulfonato de 3-(p-toluiloximetil)-4-(m-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

10 Metanosulfonato de 3-(p-toluiloximetil)-4-(p-toluiloxi)fenil-terc-butilaminometil-cetona.

Se ha demostrado que los ésteres de Fórmula I y Fórmula II preparados de acuerdo con esta invención ejercen una actividad simpatomimética útil de larga duración; y las especies preferidas indicadas anteriormente en esta memoria se caracterizan además deseablemente por un débil efecto estimulante cardiovascular, como puede verse a partir de los resultados que se describen a continuación. Los compuestos de referencia que se citan en estos resultados se identifican como sigue:

20 I: Alcohol 3,4-dihidroxi-alfa-(tert-butilaminometil)bencílico.

II: Alcohol 3,4-dihidroxi-alfa-(isopropilaminometil)bencílico.

25 III: Alcohol 3-hidroximetil-4-hidroxi-alfa-(terc-butilaminometil)bencílico.

IV: Alcohol 3,4-dihidroxi-alfa-[1-(isopropilamino)propil]bencílico.

V: Alcohol 3,4-dihidroxi-alfa-(metilaminometil)bencílico.

30
6.5.70.

La actividad broncodilatadora se ensayó en pe



ros anestesiados (Método de Ensayo I) e, in vitro, en el pulmón del cobayo perfundido (Método de Ensayo II), utilizando los siguientes procedimientos de ensayo farmacológicos:

5 Método de Ensayo I: Se anestesiaron perros machos y hembras que pesaban 9-18 kg cada uno, con pentobarbital sódico (30 mg/kg, intrevenoso). Cada animal, con el tórax abierto por el meso-esternón, se mantuvo en condiciones de ventilación artificial utilizando una bomba de volumen
10 constante (250 ml/embolada; diez a veinte emboladas por minuto) unida a la cánula traqueal. El flujo de aire se controló mediante una válvula de vidrio o plástico que se cerraba y abría, respectivamente, a la entrada y salida del aire en y de la cánula traqueal. La broncoconstricción
15 y/o la broncodilatación se midieron a partir de los cambios en la presión basal de los conductos de aire reflejados por un transductor unido a la rama lateral de la cánula transmitida a un polígrafo.

Se indujeron broncoconstricciones de control
20 por inyecciones intravenosas de carbacol (cloruro-carbamato de colina) en dosis comprendidas entre 4 y 6 microgramos por kilogramo o difosfato de histamina en dosis comprendidas entre 35 y 45 microgramos por kilogramo. En la
25 mayoría de los animales de ensayo, las dosis anteriores de agentes constrictores produjeron un aumento del 100-200 por ciento en la presión o amplitud del conducto de aire normal.

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo en agua destilada o en solución salina (para infusión). Se requirió la adición de un agente estabilizador,
30
6.5.70.



19

ácido etilendiamintetraacético, a las soluciones de los
 compuestos de referencia I, II, IV, y V para estabilizar
 las. Estas soluciones se ensayaron luego en cuanto a su
 actividad broncodilatadora por tres procedimientos, a sa
 5 ber: (1) mezclando una dosis gradualmente creciente del
 compuesto de ensayo con la dosis constante de carbacol o
 histamina en una jeringuilla e inyectando la mezcla en la
 vena femoral del perro, (2) produciendo en primer lugar
 la broncoconstricción e inyectando el compuesto de ensa-
 10 yo en el momento de la máxima constricción, y (3) inyec-
 tando el compuesto de ensayo en primer lugar, seguido por
 carbacol o histamina en 1-10 minutos. Las inyecciones se
 repitieron al cabo de 20-30 minutos. Los valores de los
 broncodilatadores se obtuvieron midiendo las áreas bajo
 15 los trazados de respuesta del polígrafo (el primer perío-
 do de cinco minutos) para los controles de carbacol o hig-
 tamina y para las mezclas, utilizando un planímetro. La dis-
 minución en el área así determinada se expresó como porcen-
 taje de broncodilatación con referencia al área de cons-
 20 tricción de los controles de carbacol o histamina. Se re-
 presentaron las broncodilataciones medias (las reduccio-
 nes en la constricción) en función de las dosis adminis-
 tradas, y se estimó la dosis efectiva media (DE₅₀) en mi-
 crogramos/kilogramo a partir de las curvas de respuesta
 25 a la dosis. El registro de la presión sanguínea se tomó a
 partir de la arteria femoral, utilizando un transductor
 arterial conectado a un polígrafo.

En estudios intratraqueales, se utilizó una
 preparación animal idéntica a la descrita arriba. Se co-
 30 nectó un "accionador de aerosol" modificado entre la vál-

27



5

vula y la cánula traqueal, y se introdujo directamente la medicación de aerosol en el conducto traqueal durante la entrada del aire. Comenzando 5 minutos después de la medicación, se ensayó el grado y la duración del efecto broncodilatador a intervalos de 30-60 minutos hasta que se observó una recuperación total (un grado de constricción comparable al del control pre-medicación).

10

En estudios intraduodenales, en el perro preparado para medidas de broncodilatación, el segmento duodenal del intestino delgado se hizo fácilmente accesible a través de una pequeña incisión en la línea media del abdomen. La solución de ensayo se inyectó en el duodeno utilizando una aguja fina. Comenzando 5 minutos después de la medicación, se ensayaron el grado y la duración de la broncodilatación inyectando una dosis de control de carbacol o histamina a intervalos de 30-60 minutos hasta que fue evidente la recuperación o condiciones próximas a la recuperación. En algunos perros que mostraban una recuperación precoz, se ensayó también una droga de referencia en el mismo perro 1,5-2 horas después de la primera medicación.

15

20

A continuación se indican resultados representativos que se obtuvieron en el perro anestesiado.

20.6.72.

378002

6.5.70.

Actividad Intravenosa:
Broncodilatación en Porcentaje
Minutos Después de la Medicación

Compuesto del Ejemplo Núm.	Núm. de Perros	Dosis, Microgramos/kg	5	30	60	120	180	240	270	300
5	3	70	54	63	61	52		37		
	3	140	65	76	69	55	62		42	
	3	280	83	88	75	72	64	50		
15	1	5,5	2 min.		5	0				
			48							
22	1	1,2	2 min.		27	8	0			
			20							
21	1	2,8	2 min.		48	0				
			52							
			69	34	10					
4	3-4	28,5	28	32	24	24	22	23		
			52	42	33	25	19			
			114	77	68	56	50	44		
16	2	2,8	14							
			53	27	26					
			57	30	4					
			22,4	81	62	62	15	0		
			112,0	92	59	13				

378 092



6.5.70.

Compuesto del Ejemplo	Núm. de Perros	Dosis, Microgramos/kg	1-2 min.											
			5	30	60	120	180	240	270	300				
3	4-8	0,55	32											
	4-8	1,1	54											
	4-8	2,2	74											
7				1-2 min.										
		9,5		8	15									
		9,5	0	0	0									
		47,5	0	0	0									
		47,5	35	18	22									
		47,5	12	0	0	0								
		95	34	36	39	32	48	41						50
		95	45	23	0									
		190	27	11	18	31								
		190	38	41	25	38	35	41						25
37		380	33	53	38	55	38	33						
		380	44	50	63	56	50	10						
42	4	14	68	61	35	7								
	4	56	100	60	45	12								
42			1-2 min.											
		147	27	15										
		294	13	17										
	1176	100	47	20										

378092

19M



378092

6.5.70.

Compuesto del Ejemplo	Núm. de Perros	Dosis, microgramos/kg	5	30	60	120	180	240	270	300
45		76	0	12	0	0				
		76	12	0						
		76	38	21	4	5				
		152	67	-	71	52	43	0		0
		152	66	75	62					
		152	80	67	64					
		304	100	67	34	8	0	0		0
		304	100	69	60	51	23	14		
12		75	25	21	5	0	0			
		150	54	-	52	35	20	0		
		150	61	58	36	28				
		300	-	30	22	0	0			
		300	47	49	37	16	0			
		300	59	79	70	54	46	36		
13	3	5	18	32	36	26				
	3	20	30	49	50	56	50	45		36
	3	80	38	64	62	66	62	56		49



378602

6.5.70.

Compuesto del Ejemplo Núm.	Núm. de Perros	Dosis, microgramos/kg	5	30	60	120	180	240	270	300
14		5	0	0	47	29				
	1	5	49	63	63	59	53	46		46
	1	20	36	53	57	40	12	7		12
		100	82	80	70	60	42			32

1-2 min.

Comp. de	4-8	0,17	22							
Refer. I	4-8	0,35	57							

1-2 min.

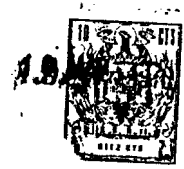
Comp. de	4-8	0,3	23							
Refer. II	4-8	0,6	35							
	4-8	1,2	55							

Comp. de	3	0,25	18	0						
Refer. III	3	1	31	14	3					
	5	4	65	24	18	0				

Comp. de	1	2	32	0						
Refer. IV	3	4	72	31	19					
	2	8	74	13	13					

1-2 min. 10 min.

Comp. de	4	4	0							
Refer. V	8	0	0							
	8	0	0							
	8	0	0							
	16	5	0							
	64	0								



Actividad Intratraqueal (Aplicación de Aerosol)

<u>Compuesto del Ejemplo Núm.</u>	<u>Núm. de Perros</u>	<u>Dosis de Aerosol por Actuación</u>	<u>5 min.</u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>90</u>	<u>120</u>	<u>150</u>	<u>180</u>	<u>240</u>
1	5	1-(375 ✓/act) ()	(1-2 min.) 68- 90	24-	10-	0-				
3	8	1-(400 ✓/act) ()	(1-2 min.) 60- 100	37-	10-	10-	0-			
16	3	1-(400 ✓/act) ()	(2 min.) 30- 75 58	30-	30		13			
	6	2-(400 ✓/act) ()	(1-2 min.) 32- 80	41-	24-		15-			80(b)
5	3	1-(269 ✓/act) ()	(1-2 min.) 35	34	36		31(a)			
	3	2-(269 ✓/act) ()	(1-2 min.) 41	45			40			
	3	4-(260 ✓/act) ()	(1-2 min.) 54	65	63		55			



6.5.70.

Actividad Intratracual (Aplicación de Aerosol) (Cont.)

Compuento del Ejemplo	Núm. de Perros	Dosis de Aerosol por Actuación	5 min.	30	60	90	120	150	180	240
31		1-(282 ✓/act) (O)	50	41	38		19		0	0
		1-(282 ✓/act) (O)	53	23	30		30		43	37
		1-(282 ✓/act) (H)	44	28	47		35	33		
		1-(282 ✓/act) (O)	59	39	37		20		0	0
		1-(282 ✓/act) (H)	50	33	26		29		21	21
		2-(282 ✓/act) (H)	17	20	13		3		2	0
		2-(282 ✓/act) (O)	36	71	48		26		0	0
		2-(282 ✓/act) (O)	73	68	60		35		13	13
		4-(282 ✓/act) (H)	53	56	50		46		51	49
		4-(282 ✓/act) (H)	53	37	46		57		54	54
		4-(282 ✓/act) (H)	48	20	12		0			0
35		2-(296 ✓/act) (H)	7	0	27		20		0	0
		2-(296 ✓/act) (H)	32	37	40		29		14	0

378092



Actividad Intratraqueal (Aplicación de Aerosol) (Cont.)

Compuesto del Ejemplo	Núm. de Perros	Dosis de Aerosol por Actuación	5 min.	30	60	90	120	150	180	240
36	5	2-(266 ✓/act) ()	60	44	36		32			
	4	4-(266 ✓/act) ()	56	43	34		21			
38		1-(200 ✓/act) (O)	32	32	0					
		1-(200 ✓/act) (O)	33	23						
		2-(200 ✓/act) (H)	52	40	44		4		0	
		2-(200 ✓/act) (O)	100	87	56		0		0	
		2-(200 ✓/act) (O)	56	39	53		0		0	
		4-(200 ✓/act) (O)	100	100	70		80		50	
		4-(200 ✓/act) (O)	71	74	60		34		20	0
41		1-(275 ✓/act) (H)	19	26	26	4	7			
		1-(275 ✓/act) (H)	17	55	17		24	50	10	40
		2-(275 ✓/act) (O)	73	38	13		0		0	
		2-(275 ✓/act) (O)	15	4	0					
		2-(275 ✓/act) (H)	48	49	58		36		64	48
		4-(275 ✓/act) (H)	61	56	72		37		22	0
		4-(275 ✓/act) (O)	60	55	59		36		29	25
Comp. de Refer. I	8	1-(300 ✓/act) ()	38-98	0-67	0-18					
Comp. de Refer. II	2	1-(125 ✓/act) ()	60-70	0						
	4	2-(125 ✓/act) ()	57-80	0-30						



578092

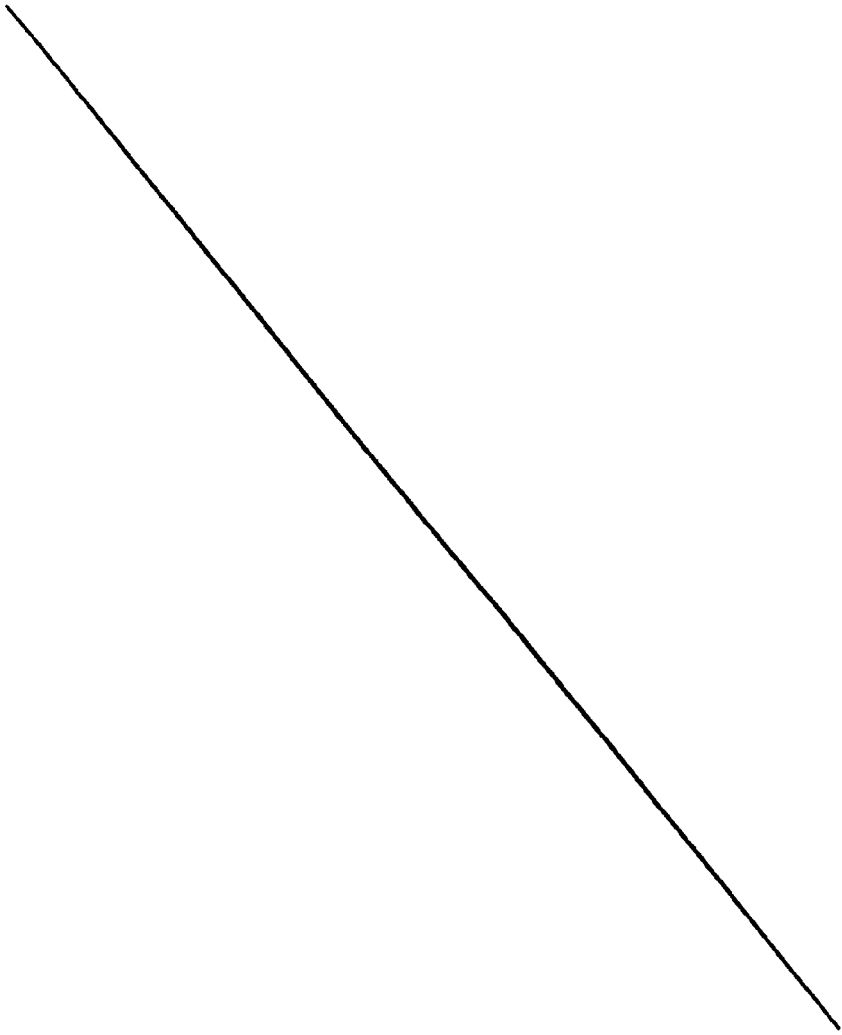
27 JUN



Notas: (a) Después de 180 minutos, los valores fueron 29, 36 y 62, respectivamente; y después de 240 minutos, los valores fueron 11, 40, y 43, respectivamente.

5

(b) Después de 180 minutos, los valores fueron 12 y 12-78, respectivamente; y después de 240 minutos (para 2 perros), el valor para el nivel de dos dosis fue 18-77.



20.6.72.

378092

<u>Actividad Intraduodenal</u>		<u>Broncodilatación en Porcentaje</u>							
<u>Compueto del Ejemplo Núm.</u>	<u>Núm. de Perros</u>	<u>Dosis, Micro-gramos/kg</u>	<u>10</u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>120</u>	<u>180</u>	<u>240</u>	<u>300</u>
5	4	70	38*	45	42	42*	42	25*	
	4	140	30	35	36	45	40	37	
	4	280	75	71	64*	56	50	45*	37*
			Media de 3 perros						
13	3	25		-	56	55	45	34	27
	3	50		56	74	73	64	51	37
			(56 al cabo de 6 horas)						
30	1	140	0	0					
	1	560	53	0		26	0		
9		450		0	0				
		450	16	16	0				
			(0 al cabo de 90 minutos)						
Compto. de Refer. I	3	35	34	41	44	27	3		
	1	70	40	60	35	30	-	0	
	3	280	66	59	46	54	30		
Compto. de Refer. II	3	30	9	5	0				
	5	120	28	25	19				
Compto. de Refer. III	3	25	45	-	51	43	0		
	3	50	13	42	56	71	53	34	6

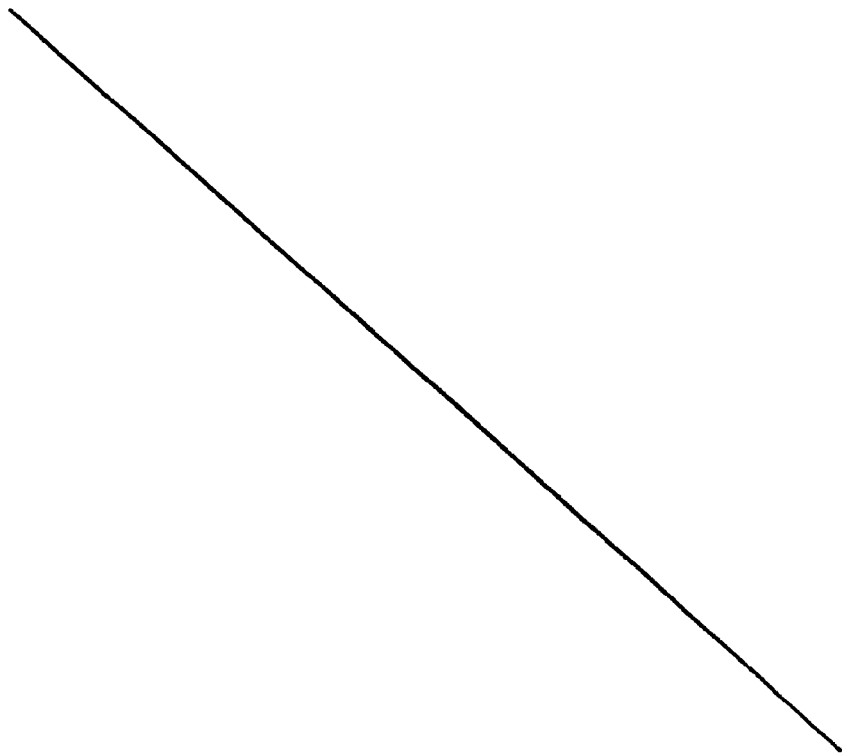




Método de Ensayo de Broncodilatadores II

5 En este método se determinó la actividad de los broncodilatadores in vitro ensayando el efecto de dosis gradualmente crecientes de los compuestos de ensayo sobre los bronquiolos del cobayo sometidos a la constricción por la acción del carbacol, utilizando la técnica indicada por Sollman y von Oettingen, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 25, 692 (1928) modificada por Tainter, Pedden, y James, J. Pharm. Exp. Ther., 51, 371 (1934) y por Luduena, von Euler, Tullar, y Lands, 10 Arch. intern. Pharmacol., 111, 392 (1957).

Los resultados representativos que se obtuvieron en este ensayo se indican en la tabla siguiente:



20.6.72.

378092

6.5.70.

Compueto del Ejemplo Núm.	Acción del Broncodilatador				Duración (minutos) (Promedio)
	D.E. 50 mcg. (b)	Dosis mcg. (base)	Núm. de Pulmones		
Compto. de Refer. I					
Compto. de Refer. II					
1	0,18	0,32	6		5 ± 1,4
2	0,23	0,75	17		5
3	0,28	0,5	6		9 ± 1,9
16	0,6	1,2	9		9 ± 1,1
15	0,94	2	6		18 ± 4
21	0,45	1	5		18 ± 4,2
17	0,45	0,79	7		20 ± 3
28	1,3	3,2	6		15 ± 1,7
4	0,63	2	6		43 ± 3,7
22	23	32	5		26
23	1,3	3,2	6		85 ± 17
5	1,1	3,2	6		53 ± 7
24	3,2	10	7		34 ± 6,4
6	6,9	10	8		60 ± 9,6
25	1,4	2,4	5		32 ± 5
31	1,2	3,2	6		12 ± 2,5
90	0,26	1	6		25 ± 5,6
	6,4	15	6		9 ± 2,3
			5		125 ± 31



27 JUN 1972



Estudios Cardiovasculares: 1) Se llevó a

cabo el estudio del efecto de una inyección intravenosa rápida sobre el ritmo del corazón en perros anestesiados bajo respiración normal. Se ensayaron también
5 unos cuantos perros, a tórax abierto. El aumento en el ritmo cardíaco se midió utilizando un electrocardiógrafo conectado al perro. Se tomaron lecturas cada 0,5-1 minuto durante los primeros 10 minutos y cada 2-5 minutos después hasta la recuperación. Se ensayaron
10 alternativamente en el mismo perro varias dosis y más de un compuesto. 2) Se infundieron dosis comprendidas entre 0,125 y 0,5 γ /kg/minuto durante 30 minutos utilizando una bomba de infusión, y se midió el cambio en el ritmo cardíaco de la manera descrita arriba. Se siguió la determinación del ritmo cardíaco durante
15 20-30 minutos adicionales después de interrumpida la infusión. Se registró simultáneamente el efecto sobre la presión sanguínea. Los ensayos llevados a cabo de esta manera demostraron que los ésteres de Fórmula I y Fórmula II tenían un efecto estimulante cardiovascular
20 mucho menor que los correspondientes fenoles no-esterificados.

20.6.72.

378092



Efecto sobre el Ritmo Cardíaco en el Perro Anestesiado.

Compto. del Ejemplo	Núm. de Perros	Dosis Intravenosa (Microg./kg)	Aumento Medio en el Ritmo Cardíaco (%)
5	4	70	9
5	3	140	15
	3	280	28
Compto. de Refer. I	3	0,17	20
10	4	0,35	32
	6	0,7	44
	5	0,15	26
Compto. de Refer. II	5	0,3	35
	5	0,6	30

Efecto Sobre el Ritmo Cardíaco en el Perro Anestesiado

15

Compto. del Ejemplo	Núm. de Perros	Dosis Intravenosa (Microg./kg)	Aumento Máximo Pro medio en el Ritmo Cardíaco (Latidos/minuto)
13	3	0,25	5
20	3	11	10
	3	8	17
	3	0,25	9
Compto. de Refer. III	3	1	15
	3	4	34

20.6.72.

516692



Efecto sobre la Presión Sanguínea Diastólica en el Perro Anestesiado

Compto. del Núm. de Dosis Intraveno Disminución Media
Ejemplo Perros na (sal) Micro- en la Presión Sanguínea Diastólica,
gramos/kg en %

5	5	4	70	2
		3	140	11
		3	280	11,5
10	Compto. de	3	0,17	13
	Refer. I	4	0,35	33
		7	0,7	41
	Compto. de	6	0,15	12
15	Refer. II	5	0,3	32
		7	0,6	40

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 1 de Abril de 1.969, bajo el número 812.370, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

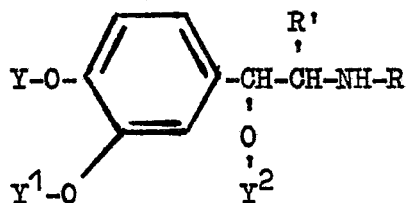
1.- Un procedimiento para preparar ésteres de alcoholes alfa-aminometil-3-(hidroxi o hidroximetil)-4-hidroxibencílicos que tienen, en la forma de base

25
20.6.72.

27 JUN 1972

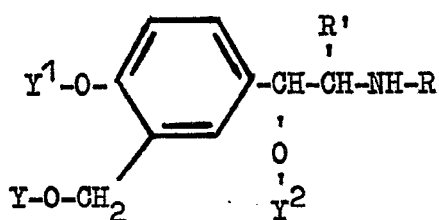
libre, la fórmula I o la fórmula II

5



Fórmula I

10



Fórmula II

15

donde R es hidrógeno (solamente en la Fórmula II), alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcohilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; R' es hidrógeno o alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; Y es un miembro de acilo que es alcanilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono; alquenoilo que tiene uno o dos dobles enlaces y que tiene de 4 a 22 átomos de carbono, cicloalco-

20

hilo-C_nH_{2n}-C(=O)- que tiene un total de 4 a 10 átomos de carbono de los cuales 3 a 7 son átomos de carbono de anillo en el cicloalcohilo y donde n es cero, uno o dos, grupos

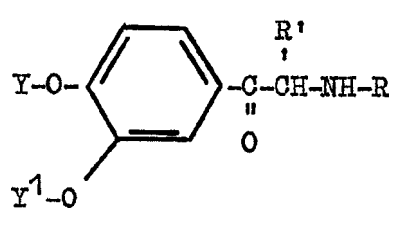
25

fenoxiacetilo, naftalencarbonilo, piridincarbonilo, fenil-C_nH_{2n}-C(=O)- donde n es cero, uno o dos y el fenilo está insustituído o está sustituido en la posición 1-3 por alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, dial-

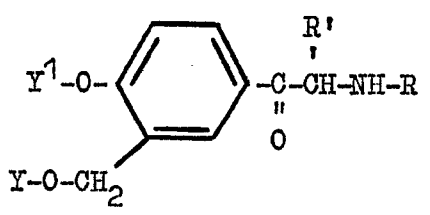
20.6.72.

31.092

5 cohilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o alca-
 noilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; e Y¹ e
 Y² son iguales o diferentes y son hidrógeno o uno de los
 miembros de acilo definidos por Y, y donde en la fórmula
 I al menos uno de Y e Y¹ contienen no menos de cuatro
 10 átomos de carbono cuando R es ter-butilo o cicloalcohilo
 y no menos de siete átomos de carbono cuando R es alcohilo
 distinto de ter-butilo, y en la fórmula II al menos uno
 de Y e Y¹ contienen no menos de cuatro átomos de carbono;
 o una sal por adición de ácido de los mismos, caracteriza
 do por preparar el compuesto donde Y² es hidrógeno redu-
 ciendo un ester-cetona que tiene en la forma de base li-
 bre la fórmula III o IV



Fórmula III



Fórmula IV

15
 17
 11.4.72.

por tratamiento con un borhidruro metal alcalino en un
 alcohol inferior o por hidrogenación catalítica en pre-
 sencia de platino o paladio, siendo necesariamente utili-
 zado dicho borhidruro de dicho metal alcalino cuando Y o

370092



Y¹ contienen en el producto de reducción un doble enlace olefínico, y, si se desea, acilando el compuesto obtenido en forma de una sal por adición de ácido (fuerte) para obtener el correspondiente compuesto donde Y² es acilo, y, si se desea, hidrolizando preferentemente un compuesto obtenido de fórmula II, donde Y, Y¹ e Y² son cada uno acilo, para obtener el correspondiente compuesto donde Y¹ es hidrógeno e Y e Y² son todavía cada uno acilo, y, si se desea, convirtiendo un producto de base libre obtenido en una sal por adición de ácido del mismo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1. en el que un compuesto en el que R es alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R¹ e Y² son cada uno hidrógeno.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que R es ter-butilo o isopropilo.

4.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y e Y¹ son cada uno alcohol que tiene de 1 a 22 átomos de carbono

o fenil-C_nH_{2n}-C(=O)- o 1 de Y e Y¹ es alcohol que tiene de 1 a 22 átomos de carbono y el otro es fenil-C_nH_{2n}-C(=O)-.

5.- Un procedimiento para preparar ésteres de alcoholes alfa-aminometil-3-(hidroxi o hidroximetil)-4-hidroxibencílicos.

[Handwritten signature]

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

370092



31 DIC 1977

Esta Memoria consta de ochenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 DIC. 1977

P.A.

Alberio *Alberio*
For Found

5

GDS/CS.

- 81 -

378092