

Affaire : 6 - 7/0544



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

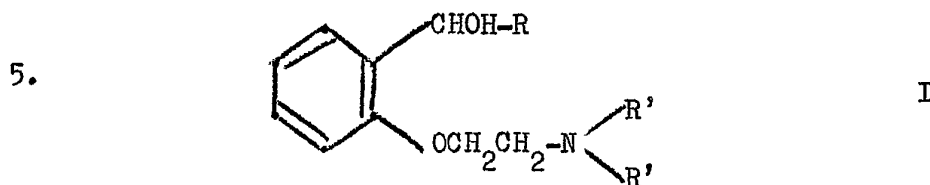
P A T E N T E      **388571**  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ALCOHOLES o-(2-DIAL-  
QUILAMINO-ETOXI)-ALFA-ALQUILBENCILICOS", a favor de la fir-  
ma suiza RECORDATI, S.A. Chemical And Pharmaceutical Company,  
residente en Lugano, Switzerland.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien-  
to de preparación de los alcoholes o-(2-dialquilamino-etoxi)-  
alfa-alkuilbencílicos de la fórmula general:



en la que

10. R representa un grupo alquílico de cadena recti-  
línea o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de  
carbono y

388571

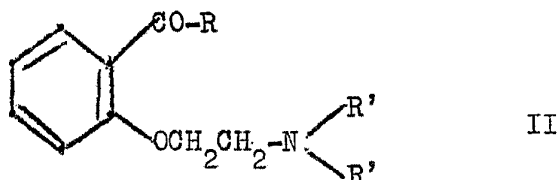


R' representa igualmente un grupo alquílico de cadena rectilínea o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Los productos de la fórmula general I así como sus sales poseen una actividad antifibrilatoria.

Algunos de entre estos productos son ya conocidos por la literatura (De Re P., Verlicchi L. et Setnikar I. - J. Med. Chem. 10 (1967) 226). El método de preparación consistía en la reducción de la cetona de la fórmula:

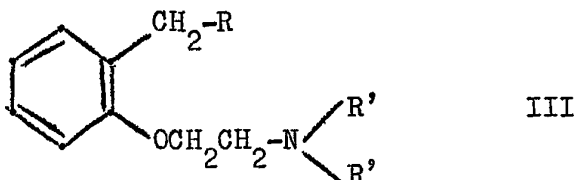
10.



15. en alcohol secundario, mediante hidrogenación bajo presión en una solución metanólica y en presencia de un catalizador (PtO<sub>2</sub>). Sin embargo, se ha podido observar que, en las condiciones descritas, la hidrogenación de las cetonas de este tipo no conduce únicamente al producto deseado, sino que se obtiene una mezcla de sustancias diferentes. Una cromatografía bajo capa delgada ha mostrado en efecto la presencia igualmente del producto de partida II y del producto de reducción completa del grupo ceto:

20.

25.



en cantidades tales que, en la mezcla obtenida después de la reducción catalítica, el producto de la fórmula I

30.



no representaba más del 40% aproximadamente. A esto se adiciona que resultaba muy difícil aislar a este último producto de los otros dos. Asimismo variaciones de la cantidad de hidrógeno empleada no dan mejores resultados.

5. En el procedimiento objeto de la invención, se emplea como reductor el borohidruro de sodio que, con otras ventajas (posibilidad de empleo en numerosos disolventes, comprendida el agua), es menos reactivo que otros hidruros metálicos análogos y permite por consiguiente una reducción
10. más selectiva y más fácilmente controlada. De preferencia, la reacción se efectúa a 0° al adicionar, por porciones, a una solución alcohólica de borohidruro, de sodio hecha alcalina mediante el hidróxido de sodio, el clorhidrato de la cetona de la fórmula II disuelto en un disolvente hidrófilo como por ejemplo el alcohol etílico. Una vez terminada la reac-
15. ción, operando siempre en frío, se elimina el exceso de reductor, edicionando ácido acético, en lugar de ácido clorhídrico como se efectúa habitualmente. El empleo de un ácido fuerte como el ácido clorhídrico favorece en efecto la elimi-
20. nación de una molécula de agua entre el hidroxilo del alcohol secundario que se forma y un átomo de hidrógeno del grupo  $\text{CH}_2$  (o  $\text{CH}_3$ ) contiguo, con formación de un producto insaturado, como se ha podido constatar por vía cromatográfica.

- La adición de ácido acético a la solución alcalina impide, a causa de la formación de un tampón al acetato de sodio, descender el pH a valores (inferiores a pH 5,8) capaces de provocar la eliminación del agua y la formación de un compuesto insaturado. Se obtiene el compuesto deseado en el estado de pureza suficiente y on excelente rendimiento, sin ninguna duda superior a aquel que se puede obtener
- 25.
- 30.

388571



mediante el método de hidrogenación catalítica.

- Tras la eliminación del disolvente por evaporación bajo vacío, se trata el residuo con una solución acuosa de carbonato de sodio y se extrae con éter la base que se forma,
5. después se seca el extracto etéreo. A partir de la solución etérea, se puede obtener, por los métodos habituales, las diferentes sales (clorhidratos, sulfatos, etc).

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento según la invención.

10. Ejemplo 1

Alcohol o-(2-diisopropilamino-etoxi)-alfa-metilbencílico  
(fórmula I: R = CH<sub>3</sub>; R' = iso C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

- Una solución de 2,99 gramos de clorhidrato de o-diisopropilamino-etoxi-acetofenona en 10 cc de EtOH al 95%
15. se adiciona lentamente a una solución, mantenida a 0-5°C, de 0,250 gramos de NaBH<sub>4</sub> y un cc de NaOH 10N en 10 cc de EtOH al 95%. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se adiciona 8 cc de agua y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas en total, agitando de vez en
20. cuando. La mezcla se trata en frío (baño de hielo) con 10 cc de CH<sub>3</sub>COOH diluido (1 : 5). Tras haber eliminado el alcohol bajo vacío a temperatura inferior a 35°C (temperatura del baño), la solución acuosa se enfría en hielo y se alcaliniza con un exceso de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, hasta separación de un aceite, que se extrae varias veces con éter etílico. La solución
25. etérea se lava con una solución saturada de NaCl, se la seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se la enfría en hielo y se le adiciona una solución de HCl en etanol/éter. Se recoge inmediatamente el sólido que precipita, se lo lava con el éter anhidro, se le tritura con un poco de metiletilcetona, se le recoge, se lo
30. lava con éter anhidro y se le seca bajo vacío sobre gel de

= 5 =



388571

sílice a temperatura ambiente. Rendimiento 2,7 gramos (89,7%).  
Cristaliza en metiletilcetona con un punto de fusión de 169°C.

	para $C_{16}H_{27}NO_2 \cdot HCl$	C	H	N	Cl.
	calculado	63,67	9,35	4,64	11,74
5.	Hallado	63,80	9,43	4,82	11,44

Ejemplo 2

Alcohol  $\alpha$ -(2-diisopropilamino-etoxi)-alfa-etilbencílico

(fórmula I :  $R = C_2H_5$  :  $R' = iso C_3H_7$ ).

- A una solución enfriada en un baño de hielo, de
10. 0,9 gramos de  $NaBH_4$  en 5 cc de  $NaOH$  10 N y 50 cc de  $EtOH$  al 95%, se adiciona, en pequeñas porciones y agitando, 15,6 gramos de clorhidrato de  $\alpha$ -diisopropilamino-etoxi-propiofenona disuelto en 50 cc de  $EtOH$  y 10 cc de agua, y se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla reaccional se enfría con hielo y se descompone el exceso de  $NaBH_4$
  15. con  $CH_3COOH$  diluido (1 : 5), se evapora bajo vacío el disolvente sin calentar más allá de 35°C, se alcaliniza en frío con una solución saturada de  $Na_2CO_3$ , se extrae con éter el aceite que se separa, se lava el extracto con una solución
  20. saturada de  $NaCl$  y se la seca sobre  $Na_2SO_4$ . El extracto se filtra, se le enfría en hielo, y se le trata con precaución con  $HCl$  alcohólico hasta precipitación completa de la sal. Se recoge inmediatamente el sólido que se forma, se le tritura cuidadosamente en un mortero con metiletilcetona anhidra
  25. (para eliminar las últimas trazas de  $HCl$ ), se recoge sobre un filtro, se le lava con éter y se lo seca a temperatura ambiente bajo vacío. Rendimiento 15,2 gramos (96,5%); cristaliza en metiletilcetona anhidra (carbono) con un punto de fusión de 134-136°C.

= 6 =  
**388571**



para $C_{17}H_{29}NO_2 \cdot HCl$	C	H	N	Cl
calculado :	64,64	9,57	4,43	11,22
hallado :	64,74	9,83	4,58	11,32

Ejemplo 3

5. Alcohol o-(2-diisopropilamino-etoxi)-alfa-propilbenfílico  
(fórmula I; R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R' = iso C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

10. A una solución enfriada en hielo de 0,5 gramos de NaBH<sub>4</sub> en 30 cc de EtOH al 95% y 2,34 cc de NaOH 10 N, se adiciona, por pequeñas porciones, 7,65 gramos de clorhidrato de o-diisopropilamino-etoxi-butirofenona disuelto en 40 cc de EtOH al 95%. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla reaccional se enfria en un baño de hielo, se la acidifica con CH<sub>3</sub>COOH diluido 1: 5, el disolvente se evapora bajo vacio sin calentar más allá de 40°C y el residuo se trata con un exceso de una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrae con éter el aceite que se separa, se lava la solución etérea con una solución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El extracto se filtra, se enfria en hielo y se trata con HCl alcohólico hasta precipitación completa de la sal. El precipitado se recoge, se tritura cuidadosamente en un mortero con metiletiletona anhidra para eliminar el exceso eventual de acidez, se recoge el sólido de nuevo, se lava sobre el filtro con éter anhidro y se seca bajo vacio sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendimiento 6,9 gramos (89,7%).
15. Cristaliza en metiletiletona anhidra (carbono), con un punto de fusión de 142-144°.
- 20.
- 25.

para $C_{18}H_{31}NO_2 \cdot HCl$	C	H	N	Cl
calculado :	65,53	9,78	4,24	10,74
hallado :	65,62	9,90	4,28	10,96

388571



Ejemplo 4

Alcohol o-(2-dietilamino-etoxi)-alfa-propilbencílico

(fórmula I; R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.)

- A una solución, mantenida en hielo, de 0,5 gramos
5. de NaBH<sub>4</sub> en 30 cc de EtOH al 95% y 2,34 cc de NaOH 10N, se adiciona en pequeñas porciones, 7,0 gramos de clorhidrato de o-dietilamino-etoxi-butiropfenona disuelto en 40 cc de EtOH al 95%. Después de haber dejado reposar durante 24
10. horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccional se enfría en hielo, se acidifica con CH<sub>3</sub>COOH 1: 5, el disolvente se evapora bajo vacío sin rebasar la temperatura de 40° y el residuo se trata con un exceso de una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

- Se extrae con éter el aceite que se separa, la so-
15. lución etérea se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se la seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Al filtrado, enfriado en hielo, se adiciona HCl alcohólico hasta precipitación completa del clorhidrato. Este se recoge, se le tritura cuidadosamente en un mortero con metiletilcetona
20. anhidra con el fin de eliminar el exceso eventual de acidez. Se filtra de nuevo, se lava el sólido con éter anhidro y se seca bajo vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendimiento 5,9 gramos (83,7%)  
Cristaliza en metiletilcetona anhidra (carbono) con un punto de fusión de 99-101°.

25.	Para C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> .HCl	C	H	N	Cl
	calculado :	63,66	9,35	4,63	11,74
	hallado :	63,53	9,44	4,57	11,83

Ejemplo 5

Alcohol o-(2-dimetilamino-etoxi)-alfa-etilbencílico (fór-

30. mula I, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R' = CH<sub>3</sub>.)



- A una solución enfriada en hielo, de 0,9 gramos de  $\text{NaBH}_4$  en 5 cc de  $\text{NaOH}$  10 N y 50 cc de  $\text{EtOH}$  al 95%, se adiciona en pequeñas porciones, 12,9 gramos de clorhidrato de o-dimetilamino-etoxi-propiofenona disuelto en 50 cc de  $\text{EtOH}$
5. al 95% y 10 cc de agua, y se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccional se enfria en hielo, se descompone el exceso de  $\text{NaBH}_4$  por medio de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  1: 5 y el disolvente se evapora bajo vacio evitando rebasar la temperatura de  $35^\circ$ . El residuo se alcaliniza en frio con una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrae con éter la base, que se separa bajo forma de aceite. Se lava el extracto etéreo con una solución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se filtra, el extracto se enfria en hielo y se trata con precaución con  $\text{HCl}$  alcohólico hasta precipitación completa del clorhidrato. Se recoge el precipitado, se tritura cuidadosamente en un mortero con metiletilcetona anhidra para eliminar las últimas trazas de  $\text{HCl}$ , se filtra de nuevo, se lava el sólido con éter y se lo seca bajo vacio a temperatura ambiente. Rendimiento 10,4 gramos (80,0%) Cristaliza en acetona con un punto de fusión de  $123-124^\circ$ .

Para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	C	H	N	Cl
calculado :	60,11	8,54	5,39	13,65
hallado :	60,19	8,79	5,69	13,63

= . =

25. REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 28353 A/70 del 6 de Agosto de 1970.

*Repi.*

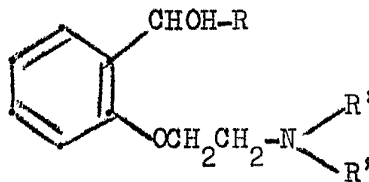
= 9 =

388571



1.- Procedimiento de preparación de alcoholes o-(2-dialquilamino-etoxi)-alfa-alkuilbencílico de la fórmula general:

5.

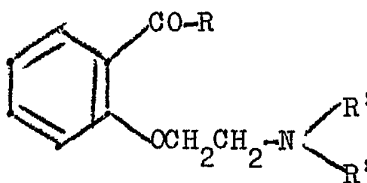


I

en la que

10. R representa un grupo alquílico de cadena rectilínea o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y
- R' representa igualmente un grupo alquílico de cadena rectilínea o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,
15. por reducción de una cetona de la fórmula general:

20.



II

caracterizado en que el agente reductor utilizado es borohidruro de sodio, efectuándose la reacción en solución en un disolvente.

25.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el disolvente comprende etanol.

- 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que se opera a una temperatura de unos 0°C.
- 30.

*hgi*



= 10 =

388571

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que la solución es básica.

5.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado en que, después del final de la reducción, se acidifica la solución, a un pH no inferior a 5,8, adicionándole un ácido orgánico débil.

6.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado en que el ácido es el ácido acético.

7.- Procedimiento de preparación de alcoholes o-(2-dialquilamino-etoxi)-alfa-alkilbencílicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 FEB. 1971  
p.a.

JAIME ISERN  
P. R.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

mpc.