

406646

13



406646

Int. Cl.²: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: 1-chome, 3-14, Tatekawacho, Katsuyamashi,
FUKUI, Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DE
RIVADOS DEL ALCOHOL O-CLOROBENCILICO.

Prioridad: Patente Japonesa n.º 70337 del 13-9-71
MP.

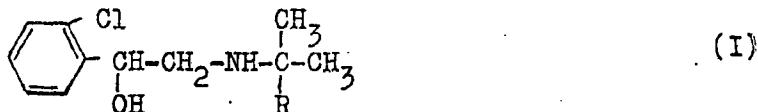
406646

- 2 -



13

1 El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados del alcohol o-clorobencílico de la fórmula general



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10 Para la obtención, por ejemplo, del alcohol o-cloro- α -(isopropilaminometil)-bencílico era conocida ya una reacción entre el óxido de clorofeniletieno y de la o-clorofeniletien- β -bromhidrina, bien sea por sí solos, o bien mezclados, y la isopropilamina (compárense las patentes estadounidenses nº 2.887.509 y nº 2.816.059).

15 Ahora bien, por otra parte era conocido también que en el procedimiento conocido es malo el rendimiento del producto final, y que además se produce un isómero del producto final deseado, isómero que al ser utilizado el producto final para el tratamiento terapéutico del organismo humano, tiene un indeseable efecto secundario (compárese Journal of medicinal chemistry, vol.11, pág. 1000 (1968)).

20 La misión del presente invento estriba en poner a disposición un procedimiento para la obtención de derivados del alcohol o-clorobencílico, que no adolezca de los inconvenientes de los procedimientos conocidos.

25 El problema propuesto se resuelve conforme al invento por el hecho de que se oxida o-cloroacetofenona con ayuda de dióxido de selenio, reduciéndose el o-clorofenilgloxal así obtenido en presencia de una amina de la fórmula general

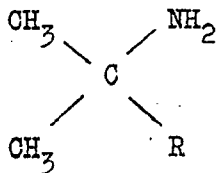
30

406646

- 3 -



1



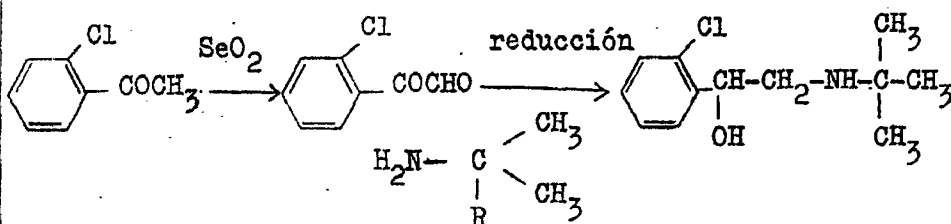
(II)

5

en la que R tiene el significado citado más arriba.

En efecto, los compuestos de la fórmula general (I) se obtienen oxidando la o-cloroacetofenona con óxido de selenio y reduciendo el o-clorofenilgloxal así obtenido en presencia de alcoholamina, según ilustra el esquema químico indicado a continuación:

10



15

La oxidación conforme a la primera fase del procedimiento conforme al invento se lleva a cabo en agua o en agentes orgánicos, con ayuda del dióxido de selenio en la cantidad estequiométrica o en exceso, con relación a la o-cloroacetofenona empleada como sustancia de partida.

20

Como disolventes orgánicos hay que considerar los agentes inertes usuales para la oxidación con ayuda del dióxido de selenio. Muy bien apropiado: Dioxano.

25

La reducción del o-clorofenilgloxal así obtenido se lleva a cabo en presencia de isopropilamina o de butilamina terciaria en la cantidad estequiométrica o en exceso, con relación al o-clorofenilgloxal, en disolventes orgánicos y con ayuda de agentes reductores.

30

Como disolventes orgánicos deben considerarse los disolventes orgánicos usuales, no perjudiciales para la reducción.

406646



13

1 Muy apropiados: Metanol, etanol, isopropanol, propanol, éter y tetrahidrofurano.

5 Como agentes reductores hay que considerar: Borhidruro de sodio, borhidruro de aluminio, negro de paladio, óxidos de platino y níquel Ranney. Muy bien apropiado: Borhidruro de sodio.

10 La reducción se lleva a cabo a una temperatura de entre -10° C hasta $+100^{\circ}$ C, en especial de entre 0 hasta $+10^{\circ}$ C, empleando un disolvente orgánico apropiado, en una cantidad del disolvente orgánico 1 - 100 veces mayor, en especial 10 - 20 veces mayor con relación a la sustancia de partida a reducir.

15 Los derivados del alcohol o-clorobencílico obtenidos conforme al invento son empleados como medicamentos valiosos, debido a su acción dilatadora de los bronquios.

Ejemplo 1

Obtención de alcohol o-cloro- α -(isopropilaminometil)-bencílico

20 A la solución de 20 g de o-clorofenilglioxal en 200 ml de metanol, y después de la adición de 40 g de isopropilamina, se le agregan a gotas, bajo refrigeración, 5 g de NaBH_4 , dejándose reaccionar durante 3 horas bajo refrigeración.

25 Una vez completa la reacción se extrae el disolvente mediante evaporación, y se acidula el residuo con una solución de ácido clorhídrico al 10 % en agua, y lavándose con éter.

30 La fase acuosa así obtenida se ajusta alcalina con carbonato potásico, y se extrae con éter. La fase etérica así obtenida se seca entonces sobre Na_2SO_4 , y se extrae el disolvente mediante evaporación.

406646



1 Después de la recristalización del residuo desde n-hexanol, se obtiene 38,06 g de alcohol o-cloro- α -(isopropilaminometil)-bencílico con un punto de fusión 81 - 82°C. El rendimiento se eleva a un 75,1 %.

5 A partir de esta base y después de la acidulación con una solución etanólica del ácido clorhídrico, se obtiene la sal HCl de la base con un punto de fusión de 166 - 167,5°C.

Análisis: $C_{11}H_{16}NOCl$

Calculado: 61,82 de C, 7,55 de H, 6,55 de N

10 Hallado: 61,69 de C, 7,62 de H, 6,53 de N

Ejemplo 2

Obtención de alcohol o-cloro- α -(t.butilaminometil)-bencílico

15 A la solución de 20 g de o-clorofenilglioxal en 200 ml de etanol se le agregan parcialmente 5 g de $NaBH_4$, después de la adición a gotas de 48 g de butilamina terciaria, y se deja reaccionar durante 3 horas, agitando.

Una vez completa la reducción, se sigue tratando la mezcla de la reducción de la manera descrita en el ejemplo 1, y el residuo así obtenido se recristaliza desde éter isopropílico

20 Se obtiene así 23,38 g de alcohol o-cloro- α -(t.butilaminometil)-bencílico con un punto de fusión de 89 - 91°C. El rendimiento se eleva a un 86,6 %.

Análisis: $C_{12}H_{18}NOCl$

Calculado: 63,29 de C, 7,97 de H, 6,15 de N

25 Hallado: 63,47 de C, 8,12 de H, 6,19 de N

Ejemplo 3

Obtención de o-clorofenilglioxal

30 34 g de dióxido de selenio se disuelven, calentando a una temperatura de entre 50 a 60°C, en una mezcla de 150 ml de dioxano y 5 ml de agua, y después de la adición de 50 g de

406646

- 6 -

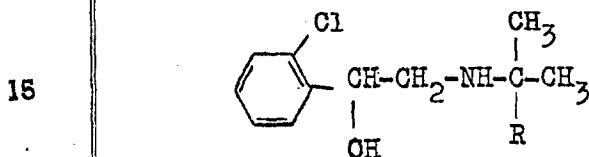


1 o-cloroacetofenona, se hierve durante 4 horas agitando y bajo
reflujo. Después de completa la reacción se extrae mediante
filtración el selenio precipitado, y el filtrado se concentra
mediante evaporación. Después de la destilación del
5 residuo bajo presión reducida se pueden obtener 37 g de o-cloro-
fenilgliaxol con un punto de ebullición de 87-90°C (1 mm
de Hg).

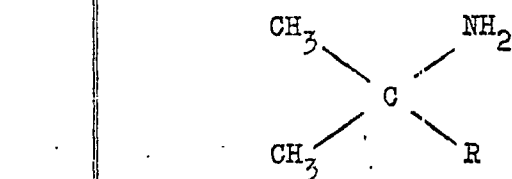
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

10 - REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la obtención de derivados del alcohol o-clorobencílico de la fórmula general:



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, caracterizado porque se oxida o-cloroacetofenona con ayuda de dióxido de selenio, reduciéndose el o-clorofenilgliaxol así obtenido en presencia de una amina de la fórmula general:



25 en la que R tiene el significado citado más arriba.

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ALCOHOL O-CLOROBENCILICO".

30

406646

- 7 -



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva, que consta de siete páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 13 de Septiembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

5

10

15

20

25

30