

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

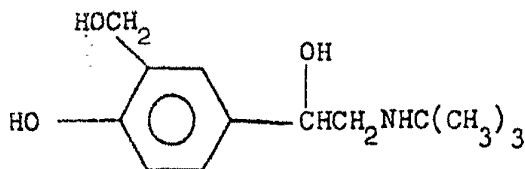
10	ES	11	NUMERO	445 406	16	A3
21		22	FECHA DE PRESENTACION	21 FEB. 1976		

Int Cl.⁴ C07C 15/09 // A61K 31/135

PATENTE DE INTRODUCCION

67) FECHA DE PUBLICIDAD	81) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K
64) TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALFA ¹ -TERC-BUTILAMINOMETIL-4-HIDROXI-m-XILENO- -ALFA ¹ , ALFA ³ -DIOL.	
68) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente filandesa nº 982/74, presentada el 29 de marzo de 1974	
71) SOLICITANTE (S) HUHTAMAKI Oy, entidad filandesa	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leiraksen Lääkeainetehdas, 20100 Turku II, Finlandia	
72) INVENTOR (ES)	
73) TITULAR (ES)	
74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO	

La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento para la producción de alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol terapéuticamente valioso, que tiene la fórmula:



y sus sales de adición de ácidos.

El compuesto es conocido por sus propiedades farmacológicas y ha llegado a tener un amplio uso en el tratamiento de estados asmáticos y en otras formas de broncospasmo severo.

10

La preparación de alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol ha sido descrita, por ejemplo, en las patentes británicas números 1.200.886 y 1.247.370. El método de la patente británica número 1.200.886

15

implica varias etapas intermedias. En adición, la reducción del grupo éster se efectúa con hidruro de litio-aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, lo cual constituye una etapa costosa y peligrosa cuando se lleva a cabo a escala industrial, debido al riesgo de ignición de los disolventes. La

20

patente británica número 1.247.370 comprende igualmente varias etapas, y parte de los intermediarios se producen con un rendimiento muy pobre. En este método, se utiliza la ya conocida oxidación con dióxido de selenio. La presente invención incorpora también una oxidación similar, pero la sustancia

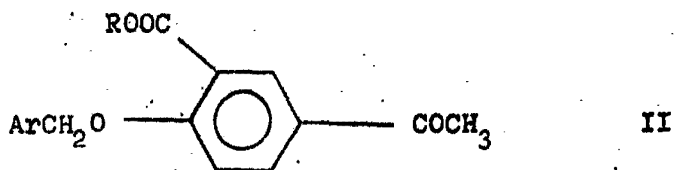
25

de partida es otro compuesto. El método de la patente británica número 1.247.370 comprende, en su íntima etapa, un procedimiento que resulta inadecuado para producción a escala industrial: reducción con hidruro de litio-aluminio y extrac-

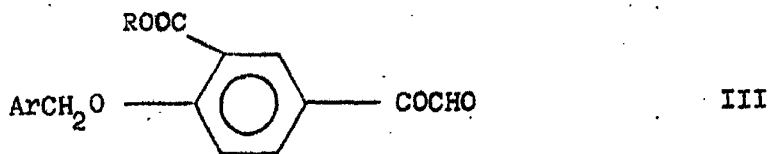
ción del producto de una solución acuosa. Sin embargo, y conociendo las características de solubilidad de alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol, se puede decir que el método es realizable solamente a escala de laboratorio.

Se ha descubierto ahora un método adecuado para la producción a escala industrial, en donde se puede producir fácilmente alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol con un buen rendimiento, y efectuando un proceso continuo, sin aislar los productos intermedios.

La presente invención se caracteriza por un procedimiento continuo, que tiene lugar en un sustrato y que parte de un derivado de ácido benzoico de fórmula:



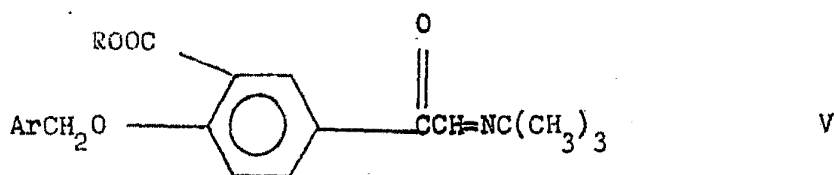
en la que R es un radical hidrocarbonado inferior de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono y Ar es un grupo arilo, cuyo derivado se oxida con dióxido de selenio, en dioxano, para dar el correspondiente derivado glioxal que tiene la fórmula:



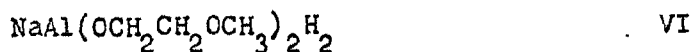
el cual se hace reaccionar con terc-butilamina de fórmula:



para dar un derivado imina de fórmula:



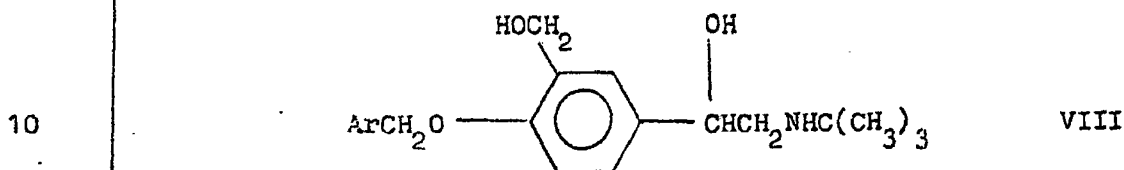
5 el cual se convierte, por hidrogenación y reducción simultaneas, con un derivado de hidruro de metal alcalino-aluminio adecuado, tal como hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio, de fórmula:



o con dietilhidruro de sodio-aluminio de fórmula



en un compuesto de fórmula:



a partir del cual se puede separar, por hidratación catalítica, el grupo arilmetilo protector.

15 Una característica esencial de la presente invención es la continuidad del método, que ha sido conseguida mediante la protección del grupo hidroxilo fenólico del derivado de ácido benzoico con ayuda de un grupo arilmetilo adecuado. De esta manera, se evitan las pérdidas en el aislamiento y purificación de intermediarios y el producto final se obtiene en una forma altamente pura y fácilmente aislable.

20 Los intermediarios (III, V y VIII) formados en el presente método, son todos ellos nuevos compuestos, cuya preparación y propiedades no han sido descritas en la

literatura hasta el presente.

En el presente método, el derivado éster (II) se oxida primero con dióxido de selenio en dioxano, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente, para dar el correspondiente derivado glioxal (III). A continuación la mezcla de reacción se puede utilizar como tal, después de haberse filtrado el selenio precipitado en la reacción.

Cuando se añade terc-butilamina al filtrado, el reposo a temperatura ambiente durante unas cuantas horas resulta ya suficiente para la formación del derivado imina deseado (V). Por lo tanto, y por medio de una elección adecuada de disolvente y temperatura, se evita la reacción de la terc-butilamina con el segundo grupo ceto reactivo del derivado glioxal (III).

Adicionalmente, una característica inesperada de la invención consiste en la hidrogenación y reducción simultánea del doble enlace carbono-nitrógeno del derivado imina (V) y del grupo ceto y éster con ayuda de un derivado de hidruro de metal alcalino-aluminio adecuado. Hasta el presente, en la literatura no se ha descrito ninguna reacción del este tipo. Cuando el agente reductor empleado es hidruro de sodio-bis-(2-metoxietoxi)aluminio o dietilhidruro de sodio-aluminio, el disolvente es más normalmente benceno o tolueno, pudiéndose utilizar también ambos en el presente caso. Sin embargo, se ha encontrado, sorprendentemente, que se obtiene un mejor resultado si la reacción se efectúa en dioxano, es decir la mezcla de reacción usada en la preparación del derivado imina se puede utilizar como tal. Resulta indicado evaporar el exceso de terc-butilamina a presión reducida, con el fin de ahorrar agente reductor. Esta hidrogena-

ción y reducción simultaneas del derivado imina (V) solamente es posible a condición de que el grupo hidroxilo fenólico del anillo bencénico esté protegido. Si no se aplica protección, se debe extractar el producto de una solución acuosa por lo que, considerando las características de solubilidad conocidas de alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xilen-alfa¹, alfa³-diol, constituye una empresa imposible a escala industrial y, por otra parte, se forman cantidades considerables de productos secundarios indeseados.

El grupo arilmetilo protector del compuesto (VIII) se puede separar por hidratación catalítica, para lo cual se puede emplear, por ejemplo, paladio-carbón como catalizador y alcohol, por ejemplo, como disolvente adecuado,

La invención se ilustra a base de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Alfa¹-terc-butilaminometil-4-benciloxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol.

A 59 kg de dioxano, se añaden 0,35 kg de agua y la mezcla se calienta a 70-80°C. Se añaden entonces 4,39 kg de dióxido de selenio. Una vez disuelto el dióxido de selenio, se añaden 11,8 kg de éter etílico de ácido 5-aceto-2-benciloxibenzoico, disuelto en 35,5 kg de dioxano. La mezcla de reacción se calienta adicionalmente durante esta adición hasta que la mezcla de reacción hierve (aproximadamente 100°C). Se continua la ebullición con reflujo durante 6 horas. Durante la ebullición, el color de la mezcla de reacción vira a negro, debido al selenio precipitado. Después de la ebullición, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. El selenio se filtra. (En el caso de que se desee aislar el deri-

vado glioxal, esto se puede efectuar evaporando el dioxano, con lo cual el derivado glioxal preparado de este modo, se obtiene como un aceite viscoso.

5 A continuación se añade al filtrado, a temperatura ambiente, 5,9 kg de terc-butilamina y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces la terc-butilamina en exceso a presión reducida.

10 La mezcla de reacción se vierte, en una atmósfera de nitrógeno, en 40 kg de una solución en benceno al 70 % de hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio. La adición se efectúa a unos 60°C. Después de la adición, se hierve con reflujo durante 1 hora. El compuesto complejo de agente reductor y producto, se descompone del modo normal con ayuda de agua y ácido clorhídrico. La capa de producto oleoso
15 se separa, se disuelve en cloroformo, se seca con sulfato sódico y se trata con carbón activo. A continuación, se evapora el cloroformo a presión reducida. A partir del residuo de evaporación, el producto se puede recrystalizar en etanol, si ello es necesario. Rendimiento: 8,8-9 kg (75-70 % del teórico);
20 punto de fusión: 135°C aproximadamente.

EJEMPLO 2

Se inicia el procedimiento como en el ejemplo 1, pero después de la preparación del derivado imina, se evaporan los disolventes. Mediante este procedimiento, se
25 tiene el derivado imina como un aceite viscoso, que se disuelve en 80 kg de benceno. La solución bencénica se vierte, en una atmósfera de nitrógeno, en 40 kg de una solución en benceno al 70 % de hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio. Se continúa entonces como en el ejemplo 1. Rendimiento: 7,5 -
30 8 kg (58-62 % del teórico); p.f.: 135°C aproximadamente.

EJEMPLO 3

Se opera como en los ejemplos 1 y 2, pero en lugar del éster etílico de ácido 5-aceto-2-benciloxibenzóico, se emplea la cantidad equivalente del éster metílico.

5

EJEMPLO 4

A 66 kg de dioxano, se añaden 0,4 kg de agua y la mezcla se calienta a 70-80°C. Se efectúa entonces la adición de 4,92 kg de dióxido de selenio. Una vez disuelto el dióxido de selenio, se añaden 13,2 kg de éster etílico de ácido 5-aceto-2-benciloxibenzoico, disuelto en 40 kg de dioxano. Se continúa el calentamiento hasta que la mezcla de reacción hierve (100°C aproximadamente), seguido por ebullición con reflujo durante 6 horas. Durante la ebullición, la mezcla de reacción vira a negro debido al selenio precipitado. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra el selenio precipitado. Se añaden al filtrado, a temperatura ambiente, 6,6 kg de terc-butilamina se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora entonces la terc-butilamina en exceso a presión reducida. La solución en dioxano se añade, a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, a 85,5 kg de una solución en tolueno al 25 % de dietilhidruro de sodio-aluminio, en una proporción tal que la temperatura de la mezcla de reacción no supere los 25°C. Después de esta adición, se continúa la agitación a 25°C durante una hora. El compuesto complejo de producto y agente reductor así formado, se descompone del modo usual añadiendo agua y solución de álcali. Las adiciones deben efectuarse lentamente, debido a la efervescencia causada por el etano liberado. La fase orgánica se separa y se espesa. A partir del residuo de evaporación, se puede recrystalizar el produc-

10

15

20

25

30

to en etanol, si se requiere. Rendimiento: 9,5-10,3 kg (65-70 % del teórico); p.f. 125°C aproximadamente.

EJEMPLO 5

5 Se procede como en el ejemplo 4, pero después de la preparación del derivado imina, se evaporan los disolventes. El derivado imina se obtiene entonces como un aceite viscoso que se disuelve en 90 kg de tolueno, utilizándose esta solución en tolueno a continuación. Se procede entonces como en el ejemplo 4. Rendimiento: 8,5-9,1 kg (58-62 % del teórico); p.f. 135°C aproximadamente.

EJEMPLO 6

15 Se procede como en los ejemplos 4 y 5, pero en lugar del ester etílico de ácido 5-aceto-2-benciloxibenzoico, se utiliza la cantidad equivalente del éster metílico.

EJEMPLO 7

Alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹,alfa³-diol.

20 Se añaden 10 kg de alfa¹-terc-butilaminometil-4-benciloxi-m-xileno-alfa¹,alfa³-diol a 135 kg de etanol al 95 %. Se añaden 0,3 kg de paladio-carbón y se efectúa la hidrogenación a presión normal, hasta que cesa el consumo de hidrógeno. Después de la separación del catalizador, se evaporan los disolventes. A partir del residuo de evaporación, el producto se cristaliza con ayuda de una mezcla de metanol-etanol. Rendimiento: 6,5 kg (90 % del teórico); p.f. 157-158°C.

EJEMPLO 8

30 alfa¹-terc.butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹,alfa³-diol

A 66 kg de dioxano, se añaden 0,4 kg de agua

y la mezcla se calienta a 70-80°C. Se añaden 4,92 kg de dióxido de selenio. Tras la disolución del dióxido de selenio, se añaden 13,2 kg de éster etílico de ácido 5-aceto-2-benciloxi-benzóico, disuelto en 40 kg de dioxano. El calentamiento se continúa hasta que la mezcla de reacción hierve (100°C aproximadamente), seguido por ebullición con reflujo durante 6 horas. Durante la ebullición, la mezcla de reacción vira a negro debido al selenio precipitado. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra el selenio precipitado. Se añade al filtrado, a temperatura ambiente, 6,6 kg de terc-butilamina y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La terc-butilamina en exceso se evapora a presión reducida.

La solución en dioxano se añade, a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, a 85,5 kg de una solución en tolueno al 25 % de dietildihidruro de sodio-aluminio, en una proporción tal que la temperatura de la mezcla de reacción no supere los 25°C. Después de la adición, se continúa la agitación a 25°C durante 1 hora. El compuesto complejo de producto y agente reductor, formado, se descompone del modo normal añadiendo agua y una solución de álcali. Las adiciones deben efectuarse lentamente debido a la esfervescencia causada por el etano desprendido. La fase orgánica se separa y se espesa. Al residuo de espesado se añaden 135 kg de etanol al 95 %. Por otra parte, se añaden 0,3 kg de paladio-carbón al 10 % y se hidrogena a presión normal, hasta que cesa el consumo de hidrógeno. Tras separar el catalizador, se evaporan los disolventes. El producto se cristaliza, a partir del residuo de evaporación, con ayuda de una mezcla de metanol/acetato de etilo.

El rendimiento es de 6,2-6,7 kg (59-63 % del teórico); p.f. 157-158°C.

EJEMPLO 9

alfa¹-terc.butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹,alfa³-diol

5
10
15
20
A 59 kg de dioxano, se añaden 0,35 kg de agua y la mezcla se calienta a 70-80°C. Se añaden luego 4,39 kg de dióxido de selenio. Tras la disolución del dióxido de selenio, se añaden 11,8 kg de éster etílico de ácido 5-aceto-2-benciloxibenzóico, disuelto en 35,5 kg de dioxano. La mezcla de reacción se calienta adicionalmente durante la adición hasta que la mezcla de reacción hierve (100°C aproximadamente). La ebullición con reflujo se continúa durante 6 horas. Durante la ebullición, el color de la mezcla de reacción vira a negro, debido al selenio precipitado. Después de la ebullición, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Se filtra el selenio. (Si se desea aislar el derivado glioxal, esto se puede efectuar por evaporación del dioxano, con lo cual se obtiene el derivado glioxal, preparado de este modo, en forma de un aceite viscoso).

Al filtrado se añaden, a temperatura ambiente, 5,9 kg de terc-butilamina, con agitación, durante 4 horas. La evaporación de la terc-butilamina en exceso se lleva a cabo a presión reducida.

25
30
La mezcla de reacción se vierte, en una atmósfera de nitrógeno, en 40 kg de una solución en benceno al 70 % de hidruro de sodio-bis(2-metoxi)aluminio. La adición se efectúa a unos 60°C. Después de esta adición, se hierve con reflujo durante 1 hora. El compuesto complejo formado entre el agente reductor y el producto, se descompone del modo

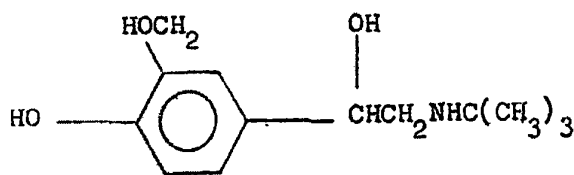
5 normal con ayuda de agua y ácido clorhídrico. La capa de pro-
ducto oleoso se separa, se disuelve en cloroformo, se libera
de su sal hidrocioruro con una solución básica, se seca con
sulfato sódico y se trata con carbón activo. El cloroformo se
10 evapora a presión reducida. Al residuo de evaporación, se
añaden 120 kg de etanol al 95 %. Se añaden entonces 0,26 kg
de paladio-carbón al 10 % y se hidrogena a presión normal has-
ta que cesa el consumo de hidrógeno. Después de separar el ca-
talizador, se evaporan los disolventes. A partir del residuo
de evaporación, se cristaliza el producto con ayuda de una
mezcla de metanol/acetato de etilo.

Rendimiento: 5,5-5,9 kg (58-62 % del teórico); p.f. 157-158°C.

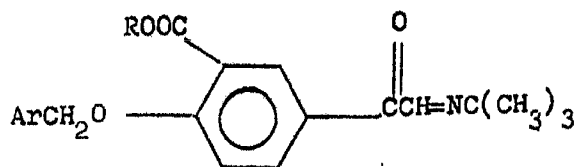
15 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

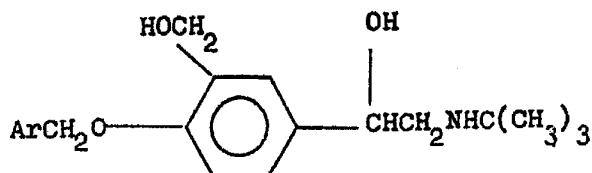
20 1.- Procedimiento para preparar alfa¹-terc-
butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol, de fórmu-
la:



y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque se hi-
drogena y reduce, simultáneamente, un derivado imina de
fórmula:

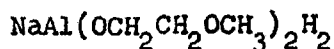


en la que R representa un radical hidrocarburo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y Ar representa un grupo arilo, para dar un compuesto de fórmula:

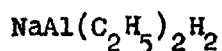


del cual, y a continuación, se separa el grupo arilmetilo protector mediante hidratación catalítica.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación y reducción simultáneas del derivado imina, se efectúa con ayuda de un derivado de hidruro de metal alcalino-aluminio adecuado, tal como hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio de fórmula:



o dietildihidruro de sodio-aluminio de fórmula:



3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidrogenación y reducción simultáneas del derivado imina, se efectúa en dioxano, benceno o tolueno.

4.- Procedimiento para preparar alfa¹-terc-butilaminometil-4-hidroxi-m-xileno-alfa¹, alfa³-diol, tal y como

queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 FEB. 1976

HUHTAMAKI Oy.

General Director
Dr. p. Finander L. Gusti, Fundador

[Handwritten signature]

5