



ESPAÑA

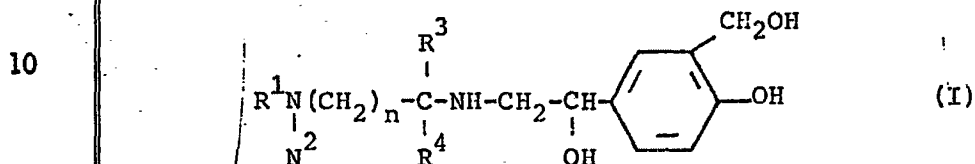
19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	455.741.
	22	FECHA DE PRESENTACION
		8.2.77

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
4929/76	9.2.76	Gran Bretaña
35182/76	24.8.76	" "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,3-BENCENODIETANOL.		
71 SOLICITANTE (S)		
ALLEN & HANBURYS LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Three Colts Lane - Bethnal Green - London E2 6LA - Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
Ian Collins y Philip David Wicks, británicos, los cuales han cedi do sus derechos a la Cía. solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

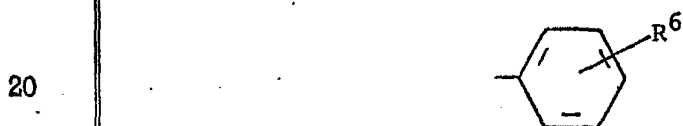
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que
 ejercen una acción estimulante sobre los β -adrenorrecepto-
 res y a prodecimientos para su producción así como a composi-
 5 ciones farmacéuticas que los contienen y a métodos de trata-
 miento utilizándolos.

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos
 estimulantes de los β_2 -adrenorreceptores de fórmula general
 (I):



15 donde R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo lineal o
 ramificado o un grupo acilo de fórmula COR^5 (donde R^5 repre-
 senta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lí-
 neal o ramificada);

R^2 representa un grupo arilo de fórmula:



(donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o independiente-
 mente uno o más de los siguientes grupos: hidroxi, alcoxi,
 alquilo, halógeno, dialquilamino y trifluormetilo o puede re-
 25 presentar un grupo 3,4-metilendioxi $\begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array} \text{CH}_2$);

R^3 y R^4 pueden representar independientemente hidró-
 geno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada;

n representa 1, 2 o 3.

30 Los términos "alquilo" y "alcoxi", cuando se utilizan
 en esta memoria, como totalidad o parte de un grupo, contie-

1 nen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono.

5 En un grupo preferido de compuestos, R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo o acetilo; R^2 representa fenilo, p-metoxifenilo, p-fluorfenilo, o-tolilo, p-tolilo, p-hidroxifenilo o metilendioxfenilo; R^3 representa hidrógeno o en particular metilo, R^4 representa hidrógeno o en particular metilo.

10 En un grupo especialmente preferido de compuestos, R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo o acetilo; R^2 representa fenilo, o-tolilo o p-tolilo; R^3 representa metilo y R^4 representa hidrógeno o metilo.

15 Son compuestos especialmente preferidos el hidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol y 4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol.

20 Los compuestos de esta invención ejercen, en general, un efecto estimulante selectivo sobre los receptores β_2 -adrenérgicos, de manera que pueden ser utilizados como broncodilatadores sin producir un aumento significativo del ritmo cardíaco. Como los β_2 -estimulantes selectivos conocidos, los compuestos también son eficaces como inhibidores de las secreciones de ácidos gástricos y como relajantes del músculo uterino para la prevención del aborto.

25 Algunos de los compuestos de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables difieren de los estimulantes selectivos conocidos de los β_2 -adrenorreceptores en que son más activos sobre los músculos lisos respiratorios que sobre los músculos del esqueleto y por lo tanto actúan

30

1 como broncodilatadores a dosis que reducen al mínimo los
efectos indeseables de temblores, que pueden producirse con
los estimulantes selectivos conocidos de los β_2 -adrenorrecep-
tores. Los compuestos son especialmente útiles en el trata-
5 miento de los espasmos bronquiales.

La actividad β_2 -estimulante fué demostrada por la
capacidad de los compuestos de inducir la relajación del to-
no espontáneo de la tráquea aislada de cobaya con un efecto
mínimo concomitante sobre el atrio aislado de cobaya.

10 La relativa selectividad de acción de los compuestos
de fórmula (I) sobre los músculos lisos respiratorios en
contraposición con los músculos del esqueleto es puesta de
manifiesto claramente en el gato anestesiado. El compuesto
se inyecta a través de una vena yugular canulada en un gato
15 anestesiado que ha sufrido una vagotomía bilateral. Los efec-
tos sobre los músculos lisos respiratorios, sobre los múscu-
los del esqueleto, sobre la presión sanguínea y sobre el
ritmo cardíaco son medidos simultáneamente. La actividad bron-
codilatadora sobre los músculos lisos respiratorios fué de-
20 terminada midiendo los efectos de los compuestos en la pre-
vención de los aumentos de la presión de los conductos indu-
cidos por la 5-hidroxitriptamina. La presión de los conductos
de aire fué medida utilizando una modificación de la técnica
de Dixon y Brodie (J. Physiology, 31, 97-173, 1903). La acti-
25 vidad β -estimulante sobre los músculos del esqueleto fué ana-
lizada determinando los efectos de los compuestos para redu-
cir la tensión del músculo sóleo izquierdo desarrollada duran-
te un tétano submáximo. El procedimiento ha sido descrito
por Bowman y Nott, Br.J. Pharmac., 38, 37-49, 1970. La pre-
30 sión sanguínea fué estudiada en una arteria carótida común y

1 el ritmo cardíaco fué medido mediante un taquímetro instan-
táneo disparado por la presión del pulso.

Se utilizó (-)isoprenalina como compuesto de referen-
cia en todos los experimentos.

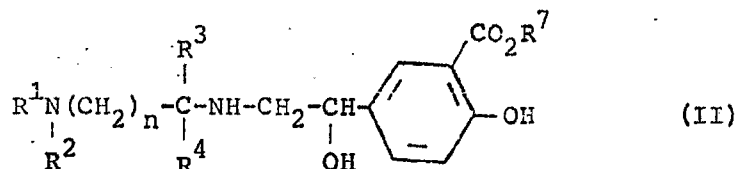
5 Otra útil actividad que se ha observado con algunos
de los compuestos de esta invención es que ejercen un efec-
to reducido sobre la presión sanguínea, de manera que la in-
cidencia de la taquicardia reflejada puede ser reducida en los
10 animales conscientes en los que los reflejos barostáticos
no están deteriorados.

Como los compuestos de fórmula general (I) contienen
como mínimo un átomo de carbono asimétrico, la invención tam-
bién incluye todas las posibles formas ópticamente activas
y mezclas racémicas de los compuestos. Las mezclas de compues-
15 tos racémicos pueden ser separadas por cristalización frac-
cionada de las bases o de sus sales de adición de ácidos y
cada racemato puede ser resuelto después por métodos conven-
cionales; por ejemplo por formación de sal con un ácido ópti-
camente activo, seguido de cristalización fraccionada.

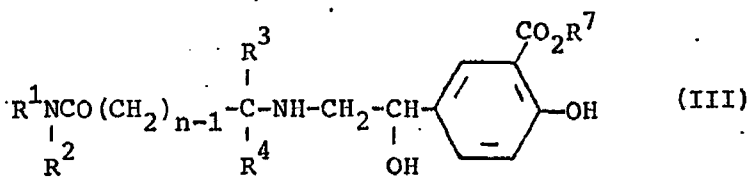
20 La invención también se extiende a las sales e hidra-
tos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fór-
mula (I). Entre estas sales se encuentran las sales de adi-
ción de ácidos, por ejemplo sales con ácidos inorgánicos co-
mo los hidrocioruros y los sulfatos y sales con ácidos orgá-
25 nicos como los acetatos. También puede aprovecharse el carác-
ter anfótero de los compuestos para formar sales con metales
alcalinos, v.g. sales sódicas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados
por diversos procedimientos de los que se dan ejemplos más
30 adelante.

1 (1) Los compuestos de fórmula (I) pueden ser prepara-
5 rados por reducción de compuestos de fórmula (II):



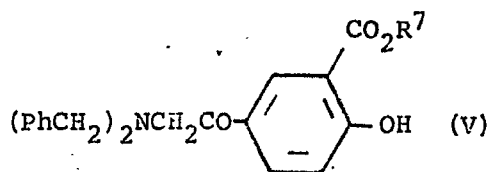
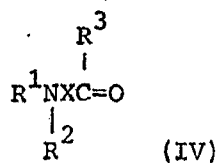
10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados dados ante-
riormente y R^7 representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, con un agente reductor tal como un hidruro metá-
lico complejo, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en
un disolvente aprótico como un éter, por ejemplo éter dietí-
lico, dioxano, tetrahidrofurano o diglima. Alternativamente,
15 los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por reduc-
ción de los ésteres (II) con reactivos como dihidro-bis(2-me-
toxietoxi)aluminato sódico en un disolvente aprótico como
tetrahidrofurano o un hidrocarburo como benceno o con boro-
hidruro cálcico o sódico en un disolvente adecuado, como un
alcohol inferior, por ejemplo etanol. Los compuestos de fór-
mula (II) pueden ser preparados a su vez a partir de compues-
tos de fórmula (III):



25 mediante la acción de un agente reductor como el diborano.

Los compuestos de fórmulas (II) o (III) anteriores,
donde R^4 es hidrógeno, pueden ser preparados por alquilación
reductiva de una amina de fórmula (V) con una cetona o un
aldehído de fórmula (IV):

1



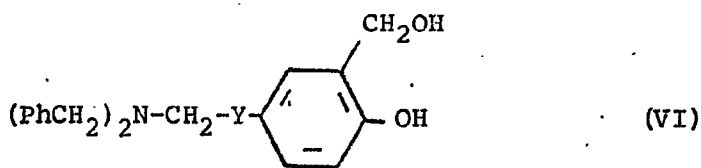
5

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y n tienen los significados dados anteriormente y X representa $-(CH_2)_n-$ o $-\text{CO}(CH_2)_{n-1}-$, con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble como paladio, platino o mezclas de los mismos, en presencia de un disolvente, tal como un alcohol, preferiblemente etanol.

10

(2) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por alquilación reductiva de una amina de fórmula (VI):

15



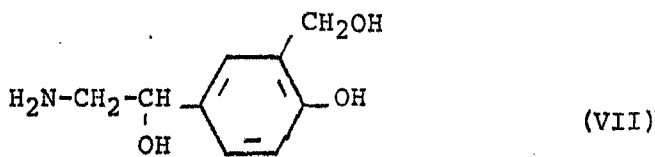
20

donde Y representa $-\text{CHOH}$ o $\text{C}=\text{O}$, con una cetona o un aldehído de fórmula (IV), donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente y X representa $(CH_2)_n$, con hidrógeno, en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble, como paladio y platino o mezclas de los mismos, en un disolvente, como un alcohol, preferiblemente etanol.

25

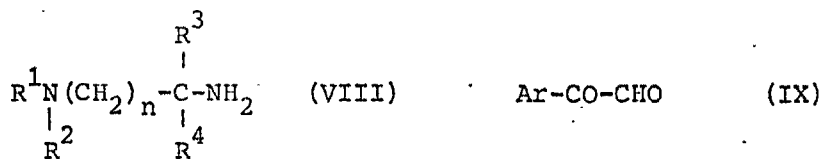
(3) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por alquilación reductiva de una amina de fórmula (VII):

30



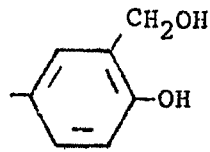
1 con una cetona o aldehído de fórmula (IV), donde X represen-
ta $(CH_2)_n$ por (a) un proceso de hidrogenación catalítica
como el descrito en (1) o (2) o por (b) el uso de un agente
5 reductor como un hidruro metálico complejo, en especial bo-
rohidruro sódico o potásico o cianoborohidruro sódico, en un
disolvente como un alcohol, preferiblemente metanol o etanol.
El proceso (a) es referido al de (2) ya que el compuesto de
fórmula (VII) puede ser preparado por desbencilación del com-
puesto de fórmula (VI), por ejemplo con hidrógeno en presen-
10 cia de un catalizador de metal noble. En los procesos (a) y
(b), los grupos fenólicos de los compuestos (VI) y (VII)
pueden ser protegidos, por ejemplo como ésteres, como el ace-
tato, que posteriormente pueden ser eliminados por hidrólisis
con un ácido o un álcali o como éteres como el éter me-
15 tílico o bencílico, cuyo grupo puede ser posteriormente eli-
minado por tratamiento, por ejemplo, con un ácido mineral
como el ácido bromhídrico. Si se selecciona un éter bencíli-
como grupo protector, entonces en el proceso (a), el grupo
será separado durante la etapa de hidrogenación. En el pro-
20 ceso (b), el grupo bencilo será posteriormente separado por
hidrogenación catalítica o mediante un ácido mineral como
el ácido bromhídrico.

(4) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser
preparados por condensación de una amina de fórmula (VIII)
25 con un glioxal de fórmula (IX):



30 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados dados ante-
riormente y Ar representa el grupo

1



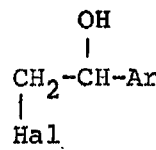
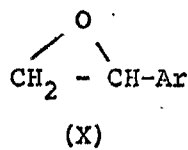
5

o un grupo convertible en éster. La base de Schiff así formada se reduce después con un agente reductor tal como un hidruro metálico complejo, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado o en presencia de hidrógeno y un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble como paladio, platino o mezclas de éstos, en un disolvente como un alcohol, preferiblemente etanol.

10

(5) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por reacción de una amina de fórmula (VIII) con un epóxido de fórmula (X) o con una halohidrina de fórmula (XI):

15

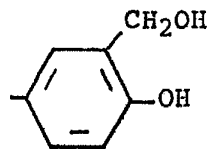


20

donde Ar tiene el significado dado anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, en un disolvente como un hidrocarburo, por ejemplo tolueno, o un alcohol, por ejemplo etanol.

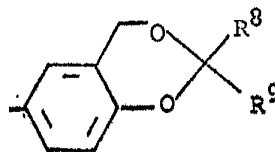
También puede utilizarse un epóxido en el que el grupo Ar representa un grupo convertible en otro grupo de fórmula:

25



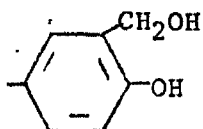
30

Un ejemplo de este grupo es el de fórmula:

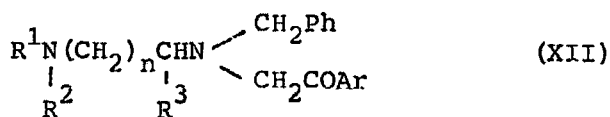


1 donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y representan grupos
alquilo de cadena lineal o ramificada o unidos forman un gru-
po metilénico -(CH₂)_m-, donde m es 3, 4 o 5. Este grupo pue-
de ser hidrolizado para formar el grupo

5

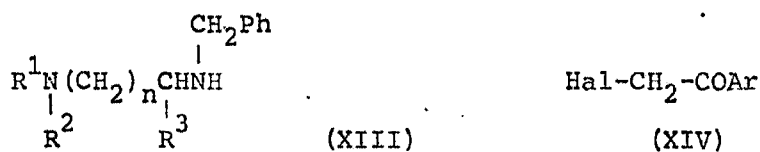


(6) Los compuestos de la invención donde R⁴ es hidró-
geno también pueden ser preparados por hidrogenación del de-
10 rivedo bencílico de fórmula (XII):



15 donde R¹, R², R³, n y Ar tienen los significados dados, en
presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de
metal noble como platino, paladio o mezclas de los mismos,
en un disolvente como un alcohol, por ejemplo etanol..

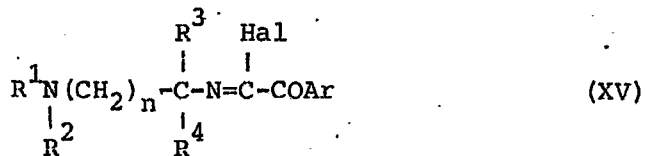
Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser prepara-
dos por condensación de la N-bencilamina de fórmula (XIII)
20 con una halocetona de fórmula (XIV):



25 donde R¹, R², R³, n, Hal y Ar tienen los significados dados
anteriormente, en un disolvente tal como un hidrocarburo, por
ejemplo tolueno, una cetona, por ejemplo metiletilcetona, un
alcohol, por ejemplo etanol o un hidrocarburo halogenado, por
ejemplo cloroformo.

30 (7) En otro procedimiento, puede reducirse un inter-
mediario de fórmula (XV):

1



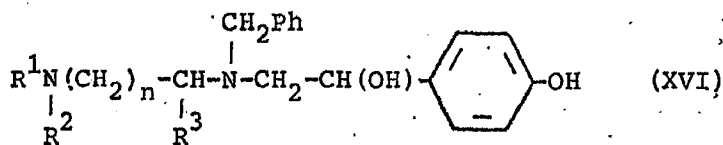
5

donde R¹, R², R³, R⁴, n, Hal y Ar tienen los significados dados anteriormente. Esta reducción puede ser efectuada con diborano, hidruro de litio y aluminio o un hidruro de metal alcalino. El compuesto de fórmula (XV) puede ser preparado por condensación de un haluro de benzóilo con un isocianuro apropiado.

10

(8) Los compuestos de fórmula (I), excepto aquéllos donde R⁶ representa OH, también pueden ser preparados por hidroximetilación de un compuesto de fórmula (XVI):

15



20

donde R¹, R², R³ y n tienen los significados dados anteriormente, con formaldehído o con un compuesto que forma formaldehído, en presencia de una base fuerte y un borato metálico alcalino, seguido de desbencilación catalítica:

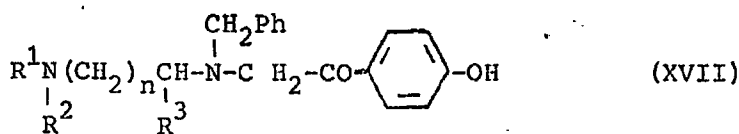
25

Para realizar el proceso de hidroximetilación, puede utilizarse el formaldehído propiamente dicho o cualquier fuente adecuada de formaldehído, tal como paraformaldehído. Se prefiere una solución acuosa de formaldehído, preferiblemente formalina al 40 %. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, preferiblemente un hidróxido metálico alcalino como hidróxido sódico y un borato metálico alcalino, en especial borato sódico. La reacción se efectúa preferiblemente a la temperatura ambiente.

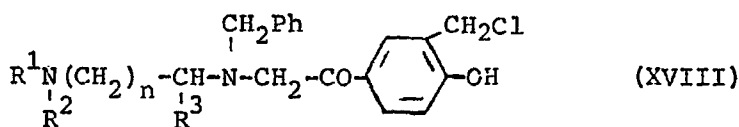
30

(9) Los compuestos de fórmula (I) donde R⁴ es hidrógeno y R⁶ no es OH también pueden ser preparados por clorome-

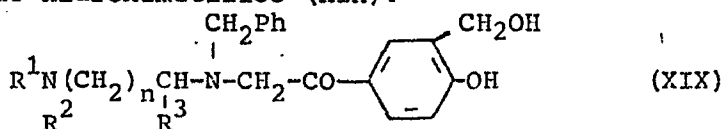
tilación de un compuesto de fórmula (XVII):



donde R^1 , R^2 , R^3 y n son los ya definidos, con formaldehído y ácido clorhídrico, preferiblemente a la temperatura ambiente. El derivado clorometílico resultante de fórmula:

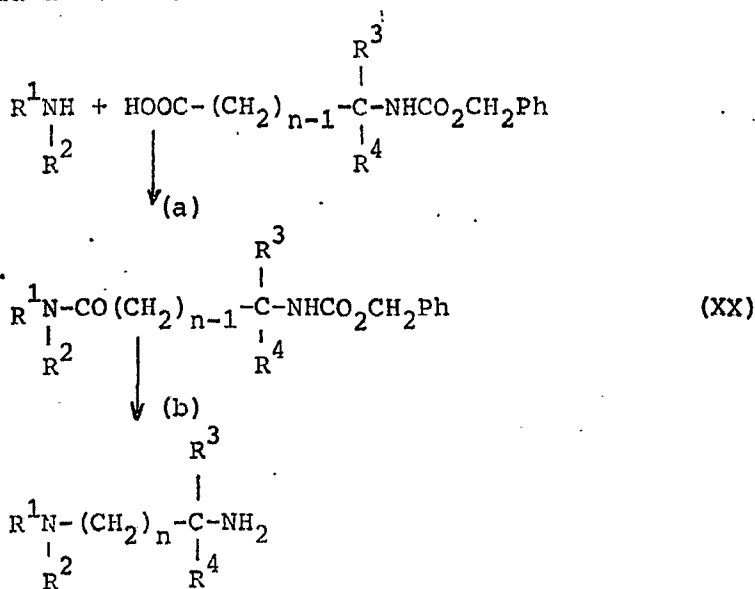


es después hidrolizado con agua, preferiblemente calentando, al derivado hidroximetílico (XIX):



La reducción de este compuesto con un agente reductor adecuado, por ejemplo un hidruro metálico complejo, como borohidruro sódico, seguida de la separación del grupo N-bencilo da lugar a la formación del compuesto de fórmula (I).

Las aminas de fórmula (VIII) utilizadas en el procedimiento (4) pueden ser preparadas mediante la siguiente secuencia de reacción:



La primera etapa (a) se lleva a cabo en presencia de

1 un agente condensante, preferiblemente carbonildiimidazol
o dicitclohexilcarbodiimida, en tetrahidrofurano. La amida
5 (XX) así formada se hidrogena en presencia de un catalizador
de metal noble, preferiblemente paladio sobre carbón, para
separar el grupo benciloxicarbonilo, seguido de reducción
con un agente reductor como diborano en un disolvente apró-
tico como tetrahidrofurano.

10 Esta vía es especialmente útil para la preparación
de aminas ópticamente activas, donde R^3 y R^4 son diferentes.
El grupo benciloxicarbonilo es un grupo protector preferido
pero pueden utilizarse otros grupos protectores adecuados.

15 La invención también proporciona composiciones far-
macéuticas que se caracterizan por contener un compuesto
de la invención, preferiblemente en asociación con un vehícu-
lo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composicio-
nes pueden ser, por ejemplo, preparados sólidos o líquidos
para uso oral o pueden encontrarse en forma de supositorios,
inyecciones o en una forma adecuada para la administración
por inhalación.

20 La forma más conveniente de administración oral son
las tabletas que pueden prepararse siguiendo métodos conven-
cionales y recubrirse si es necesario. También pueden emplear-
se tabletas solubles adecuadas para la administración sublin-
gual.

25 Las inyecciones pueden formularse con ayuda de vehícu-
los y agentes fisiológicamente aceptables, como soluciones,
suspensiones o productos secos para su reconstitución antes
de su uso.

30 Para la administración por inhalación, las composi-
ciones de la invención pueden encontrarse en forma de aerosol

1 de inhalaciones dosificado, una solución o suspensión adecuada para nebulizaciones por medios mecánicos o como cartucho del que puede inhalarse la composición en polvo con ayuda de un dispositivo adecuado.

5 Las dosis de administración de los ingredientes activos varían dentro de amplios límites. Una dosis diaria adecuada para uso sistémico oscila generalmente entre 0,5 y 100 mg. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas ventajosamente para dar una dosis dentro de estos límites ya sea como dosis unitaria única o mediante varias unidades.

10 Cuando se utiliza un aerosol para la broncodilatación, la dosis unitaria puede ser determinada colocando una válvula dosificadora en el envase aerosol de manera que dispense en uso una cantidad medida. Esta cantidad medida puede ser del orden de 10-1000 µg.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

20 4-Hidroxi- α^1 -{{[1-metil-2-(metilfenilamino)etil]amino}metil}-

1,3-bencenodimetanol

(a) Dihidrocloruro del éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-{{[1-metil-2-(metilfenilamino)etil]amino}etil}benzoico

25 Se genera el éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{{ bis(fenilmetil)amino}acetil}benzoico a partir de 10,44 g del hidrocloruro con bicarbonato sódico al 8 % y se extrae en acetato de etilo. Una solución de la base libre y 4,0 g de 1-(N-metil-N-fenilamino)-2-propanona en 400 ml de etanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 2,0 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y

30

1 2,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente re-
ducidos. La absorción de hidrógeno es completa en 72 horas.

5 Se separan los catalizadores por filtración, se elimi-
na el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en éter
seco. Se filtra la solución y se trata con cloruro de hidró-
geno etéreo para dar 9,3 g del producto en forma de sólido
blanquecino.

Por recristalización en acetato de etilo y éter de
petróleo se obtiene un polvo blanquecino, p.f.: 155-160°.

10 (b) 4-Hidroxi- α^1 -{{1-metil-2-(metilfenilamino)etil}amino}me-
til}-1,3-bencenodimetanol

15 Se genera el éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{{1-
hidroxi-2-{{1-metil-2-(metilfenilamino)etil}amino}etil}ben-
zoico a partir de 3,5 g del dihidrocloruro con bicarbonato
sódico y se extrae en acetato de etilo. Se agregan gota a
gota 20 ml de una solución de la base libre en tetrahidrofur-
ano sobre 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml
de tetrahidrofurano a 0°. Después la mezcla se agita durante
la noche a la temperatura ambiente.

20 Se agregan con precaución 5 ml de agua, seguidos de
unos 30 ml de ácido clorhídrico 5M hasta que la suspensión
se ha disuelto. La mezcla agitada se ajusta a pH 9 con bicarbo-
nato sódico y se filtra la suspensión. El filtrado se evapora
a vacío y el residuo se reparte entre bicarbonato sódico
25 y acetato de etilo. Se seca la capa orgánica sobre sulfato
magnésico y se evapora a vacío. El residuo se agita con éter
seco y el líquido se decanta de la goma residual y se deja
en reposo. El producto cristaliza como polvo blanco (700 mg),
p.f. 102-107°.

30 Encontrado: C, 69,2; H, 7,9; N, 8,7.

$C_{19}H_{26}N_2O_3$ requiere: C, 69,1; H, 7,9; N, 8,5 %.

EJEMPLO 2

N-{2-{{2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)etil}amino}-2-metiletil)-N-fenilacetamida

Una solución de 3 g de N-(2-oxopropil)-N-fenilacetamida y 5,7 g de 4-hidroxi- α^1 -{{bis(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol en 400 ml de etanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 2 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 2,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón. La absorción de hidrógeno es completa en 48 horas.

Se filtran los catalizadores y se evapora el disolvente a vacío para dar una goma amarilla que se tritura con éter seco dando 2,1 g de un polvo de color tostado, p.f. 120-128° (de acetato de etilo).

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de 4-hidroxi α^1 -{{{1-metil-2-(fenilamino)etil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

Una solución de 1,95 g de 1-(fenilamino)-2-propanona y 4,75 g de 4-hidroxi- α^1 -{{bis(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol en 250 ml de etanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 1,5 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,5 g de óxido de platino al 5 % en carbón. La absorción de hidrógeno es completa al cabo de 27,5 horas. Los catalizadores se separan por filtración, el disolvente se evapora a vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución se filtra a través de Hyflo y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. El precipitado se lava con éter seco y se obtienen 4,6 g del producto en forma de polvo crema, p.f. > 200° (desc.).

EJEMPLO 4

Hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{[(1-metil-3-(fenilamino)propil)amino]metil}-1,3-bencenodimetanol

(a) Ester metílico del ácido 2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[(1-metil-2-[(fenilamino)carbonil]etil)amino]etil}benzoico

Se genera el éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{{bis(fenilmetil)amino)acetil}benzoico a partir de 14,42 g del hidrocloreuro con bicarbonato sódico al 8 % y se extrae en acetato de etilo. Una solución de la base libre y 6,0 g de acetoacetanilida en 400 ml de etanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 2,5 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 2,5 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente reducidos, como catalizadores. La absorción de hidrógeno es completa en 72 horas.

Se filtran los catalizadores, se separa el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en éter seco. El producto precipita de la solución etérea en forma de polvo blanco (7,2 g), p.f. 124-128°.

(b) Hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{[(1-metil-3-(fenilamino)propil)amino]metil}-1,3-bencenodimetanol

Se añaden gota a gota 2,85 g del éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[(1-metil-2-[(fenilamino)carbonil]etil)amino]etil}benzoico en 30 ml de tetrahidrofurano sobre 1,5 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano a 0°, con agitación.

Después la mezcla agitada se calienta a reflujo durante 8 horas y se enfría. Se añaden con precaución 7,5 ml de agua y unos 45 ml de ácido clorhídrico 5M, hasta que la suspensión se ha disuelto para dar dos capas. La mezcla agitada se ajusta a pH 9 con bicarbonato sódico y se filtra la sus-

1 pensión. El filtrado se evapora a vacío y el residuo se reparte
te entre acetato de etilo y bicarbonato sódico al 8 %. La capa
orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío.
5 El residuo se agita con éter seco y el líquido se decanta de
la goma residual, se filtra y se trata con cloruro de hidró-
geno etéreo. Se aísla el producto en forma de polvo de color
tostado (1,1 g), p.f. 90-95°.

EJEMPLO 5

10 Hidrato de dihidrocloruro de α^1 -[[[2-(etilfenilamino)-1-me-
tiletil]amino]metil]-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

15 Se hidrogenan 6,9 g de 4-hidroxi- α^1 -[[[bis(fenilmetil)
amino]metil]-1,3-bencenodimetanol en 250 ml de etanol, a la
temperatura ambiente y a la presión atmosférica, sobre 1,0 g
de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de
platino al 5 % en carbón, previamente reducidos. La absorción
de hidrógeno es completa en 17 horas. Se añaden 2,44 g de
1-(etilfenilamino)-2-propanona y 1,9 ml de ácido acético en
60 ml de etanol y la mezcla se hidrogena a 40° y a la pre-
20 sión atmosférica. La absorción de hidrógeno es completa en
6 horas.

25 Los catalizadores se separan por filtración, el di-
solvente se evapora a vacío y el residuo se disuelve en 150
ml de agua. La solución se ajusta a pH 9 con bicarbonato só-
dico y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de acetato
de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato
magnésico y el disolvente se evapora a vacío.

30 El producto crudo se purifica por cromatografía en
columna de sílice. Con metanol/acetato de etilo (1:9) eluye
una impureza minoritaria y con metanol/acetato de etilo (3:7)
se obtienen 3,12 g del producto en forma de espuma sólida.

1 La base libre se disuelve en acetato de etilo y se
trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar 3,4 g del
producto en forma de polvo blanco, p.f. 88-93° (ablanda a
78°).

5 EJEMPLO 6

Sulfato (1:2) de 4-hidroxi- α^1 -{[2-{(4-metoxifenil)metilami-
no}-1-metiletil]amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

10 Una solución de 5,5 g de 4-hidroxi- α^1 -{[bis(fenilme-
til)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol en 250 ml de etanol
se hidrogena a 40° y a la presión atmosférica sobre 1,0 g
de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de
platino al 5 % en carbón, previamente reducidos. La absor-
ción de hidrógeno es completa en 3 horas.

15 Se agregan 2,66 g de 1-{(4-metoxifenil)metilamino}-2-
propanona y 1,6 ml de ácido acético en 60 ml de etanol y la
mezcla se agita bajo nitrógeno a 40° durante 15 minutos y
se hidrogena después a 40° y a la presión atmosférica. La
absorción de hidrógeno es completa en 2 horas.

20 Los catalizadores se separan por filtración, se eva-
pora el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en 150 ml
de agua. La solución se ajusta a pH 9 con bicarbonato sódico
y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada
vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magné-
sico y se evapora el disolvente a vacío.

25 El producto crudo se purifica por cromatografía en
columna de sílice. Con metanol/acetato de etilo (1:9) eluye
una impureza minoritaria y con metanol/acetato de etilo (3:7)
se obtiene el producto en forma de aceite amarillo. El produc-
to se disuelve en acetato de etilo y se trata con ácido sul-
fúrico etéreo. El producto se aísla en forma de polvo blanco

30

(4,95 g), p.f. >150° (desc.).

EJEMPLO 7

4-Hidroxi- α^1 -{1-metil-3-(metilfenilamino)propil} amino} metil}-1,3-bencenodimetanol

(a) 1-{4-Hidroxi-3-(hidroximetil)fenil}-2-{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}(fenilmetil)amino}etanona

Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 9,1 g de 2-bromo-1-{4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil}etanona y 16,6 g de N-metil-N-fenil-N'-(fenilmetil)-1,3-bencenodiamina en 200 ml de butanona. La mezcla se enfría a 0° y el hidrobromuro de la amina se separa por filtración. Se evapora el filtrado y se extrae con acetato de etilo una solución del residuo en 200 ml de ácido clorhídrico 2N. La solución ácida se basifica con bicarbonato sódico sólido y después se extrae con acetato de etilo. Se evaporan los disolventes para dar 10,7 g de una goma parda. El producto crudo en acetato de etilo se filtra a través de una columna de 100 g de sílice para dar 7,9 g de una goma parda pálida.

(b) 4-Hidroxi- α^1 -{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

Se agrega a lo largo de 10 minutos una solución de 10 g de borohidruro sódico en 30 ml de agua y 10 ml de hidróxido sódico 2N sobre una solución agitada de 7,8 g de 1-{4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil}-2-{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}(fenilmetil)amino}etanona en 100 ml de etanol a 60°. La reacción se mantiene a 60° durante media hora. La mezcla enfriada se acidula con ácido clorhídrico 2N y se evapora el etanol. Se agregan 150 ml de agua y la solución se extrae con acetato de etilo. Se separa la capa acuosa, se basifica con bicarbonato sódico sólido y se extrae de nuevo

1 con acetato de etilo para dar 7,4 g de un sólido blanqueci-
no, p.f. 125°.

(c) 4-Hidroxi- α^1 -{{{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}amino}
metil}-1,3-bencenodimetanol

5 Una solución de 2,1 g de 4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-3-
(metilfenil)amino}propil}(fenilmetil)amino)metil}-1,3-bence-
nodimetanol en 100 ml de etanol conteniendo 0,65 ml de ácido
acético se hidrogena sobre 0,3 g de óxido de paladio al 10 %
en carbón, previamente reducido, durante 18 horas. Se sepa-
10 ran el catalizador y el disolvente y una solución del residuo
en 70 ml de agua se extrae con acetato de etilo. La solución
acuosa se basifica con bicarbonato sódico sólido y la solu-
ción básica se extrae con acetato de etilo para dar 1,2 g
de una goma incolora. La goma (1 g) se cristaliza en 4 ml
15 de acetato de isopropilo para dar 0,45 g de un sólido blanco
p.f. 95-98°. Por recristalización en acetato de isopropilo
se obtienen 0,27 g de producto, p.f. 99-101°.

Encontrado: C, 69,58; H, 8,1; N, 7,99.

$C_{20}H_{28}N_2O_3$ requiere: C, 69,74; H, 8,19; N, 8,13 %.

20

EJEMPLO 8

Hidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-3-(me-
tilfenilamino)propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

25

Se hidrogenan 4,0 g de 4-hidroxi- α^1 -{{bis(fenilmetil)
amino}metil}-1,3-bencenodimetanol y 1,95 g de 4-(metilfenil-
amino)-2-butanona en 250 ml de etanol, a la temperatura
ambiente y a la presión atmosférica, sobre 1,0 g de óxido de
paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de platino al 5 %
en carbón, previamente reducidos. La absorción de hidrógeno
es completa en 24 horas.

30

Se separan los catalizadores y el disolvente y el re-

1 residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Con acetato de etilo/metanol (7:3) se eluye el producto en forma de aceite amarillo que se convierte en su hidroc-

5 La goma producida se tritura con éter para dar 0,9 g de un polvo de color tostado que ablanda por encima de 50°.

Peso equivalente, encontrado: 238; calculado: 218.

Encontrado: C, 55,1; H, 7,1; N, 6,2.

10 $C_{20}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ requiere: C, 55,2; H, 7,4
N, 6,4 %.

EJEMPLO 9

Hidrocioruro (1:1,5) de α^1 -{2-{N-(4-fluorfenil)-N-metil-

15 amino}-1-metiletil }amino}metil }-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

Se hidrogenan 5,0 g de 4-hidroxi- α^1 -{bis(fenilmetil) amino}metil}-1,3-bencenodimetanol en 200 ml de etanol, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, sobre 1,0 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente reducidos. La absorción de hidrógeno es completa en 22 horas. Se agregan 1,45 ml

20 de ácido acético y la mezcla agitada se calienta a 50° bajo nitrógeno. Se añaden 2,00 g de 1-{N-(4-fluorfenil)-N-metil-amino}-2-propanona en 50 ml de etanol y la mezcla agitada se hidrogena a 50° y a la presión atmosférica. La absorción de hidrógeno es completa en 8 horas. Los catalizadores se separan por filtración, se evapora el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en 200 ml de bicarbonato sódico al 8 % y se extrae tres veces con 150 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de sílice. Con

25

30

1 acetato de etilo/metanol (3:1) se eluye el producto en forma
de aceite amarillo. El producto se disuelve en la cantidad
mínima de acetato de etilo frío, se eluye con 200 ml de éter
y después se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. El hi-
5 drocloruro se aísla como polvo blanco (2,3 g), p.f. 88-93°.

EJEMPLO 10

Dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{1-metil-2-{N-metil-N-(4-
metilfenil)amino}etil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

10 Se hidrogenan 5,0 g de 4-hidroxi- α^1 -{bis(fenilmetil)
amino}metil}-1,3-bencenodimetanol y 2,03 g de 1-{N-metil-N-
(4-metilfenil)amino}-2-propanona en 300 ml de etanol, a la
temperatura ambiente y a la presión atmosférica, sobre 1,0 g
de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de
15 platino al 5 % en carbón, previamente reducidos. La absorción
de hidrógeno es completa en 22 horas. Se separan los catali-
zadores por filtración, se evapora el disolvente a vacío y
el residuo se purifica por cromatografía en columna de síli-
ce. Con acetato de etilo/metanol (3:1) se eluye el producto
20 en forma de aceite amarillo contaminado de sílice. El produc-
to se disuelve en la cantidad mínima de acetato de etilo
frío, se diluye con 200 ml de acetato de etilo y se trata
con cloruro de hidrógeno. El dihidrocloruro se aísla en for-
ma de polvo crema (2,25 g), p.f. 50° (desc.).

25 De forma similar, el 4-hidroxi- α^1 -{bis(fenilmetil)am-
ino}metil}-1,3-bencenodimetanol es reductivamente alquilado
con la cetona apropiada para dar los siguientes compuestos
de la invención:

30 4-hidroxi- α^1 -{2-{(4-hidroxifenil)metilamino}-1-metiletil}
amino}metil}-1,3-bencenodimetanol, p.f. 80° (desc.) a
partir de 1-{metil-{4-(fenilmetoxi)fenil}amino}-2-propa-

1

nona,

hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-2-
{(2-metilfenil)amino}etil}amino}metil}-1,3-bencenodime-
tanol, p.f. 85° (desc.), a partir de 1-{(2-metilfenil)(fe-
nilmetil)amino}-2-propanona,

5

hemihidrato de dihidrocloruro de α^1 -{{{3-(etilfenilamino)-1-
metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol,
p.f. 70° (desc.), a partir de 4-(etilfenilamino)-2-bu-
tanona,

10

dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-3-{(2-metilfenil)
amino}propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol, p.f. 75°
(desc.), a partir de 4-{(2-metilfenil)amino}-2-butanona,

15

hidrato de dihidrocloruro de α^1 -{{{2-(4-fluorfenil)metilami-
no}-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodime-
tanol, p.f. 54-57°, a partir de 4-{(4-fluorfenil)metil-
amino}-2-butanona,

20

sesquihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi α^1 -{{{1-metil-
3-{metil-(2-metilfenil)amino}propil}amino}metil}-1,3-ben-
cenodimetanol, p.f. 90-100°, a partir de 4-{metil-(2-me-
tilfenil)amino}-2-butanona,

25

4-hidroxi- α^1 -{{{1-metil-3-{metil-{3,4-{metilen-bis(oxi)}fe-
nil}amino}propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol, p.f.
50° (desc.), a partir de {metilen-bis(oxi)bencenamino}-
2-butanona.

EJEMPLO 11

α^1 -{{{1,1-Dimetil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-4-hi-
droxi-1,3-bencenodimetanol

(a) N-Metil-N-fenil-2-metil-1,2-propanodiamina

30

Se agregan 7,5 g de cianuro potásico a 25 ml de ácido
sulfúrico concentrado, enfriado en un baño de hielo. Se aña-

1 den 4,7 g de 2-metil-3-(metilfenilamino)-2-propanol y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas.
A la mezcla de reacción enfriada se agregan 25 ml de agua y
la solución se calienta en un baño de vapor durante 2,5 ho-
5 ras, se enfría en hielo, se basifica empleando hidróxido
sódico 5N y se extrae cuatro veces con 100 ml de éter ca-
da vez, se seca y se evapora hasta dar 1,8 g de un aceite
naranja. El aceite se destila a presión reducida a 100° y
3 x 10⁻² mm Hg para dar 1,6 g de la diamina.

10 (b) α¹-{{1,1-Dimetil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-
4-fenilmetoxi-1,3-bencenodimetanol

15 Se añaden 2,47 g del éster metílico del ácido 5-(di-
cloroacetil)-2-(fenilmetoxi)benzoico a 0,38 g de sodio re-
cción cortado en 80 ml de metanol anhidro y la solución se
calienta a reflujo durante 15 minutos. Se añaden 10 ml de
ácido clorhídrico 0,5N y la solución se calienta a reflujo
durante 15 minutos. Se separa el metanol a presión reduci-
da y el glioxal se extrae dos veces en 25 ml de éter cada
vez, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el filtra-
20 do hasta dar un aceite amarillo. Se agregan 1,2 g de N-me-
til-N-fenil-2-metil-1,2-propanodiamina en 25 ml de etanol
al glioxal en 25 ml de etanol y la solución se calienta a
reflujo durante 2 horas. La solución naranja resultante se
evapora hasta formar un aceite viscoso. Se añade una solu-
25 ción del aceite en 40 ml de tetrahidrofurano seco a una so-
lución de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de
tetrahidrofurano seco, bajo nitrógeno y se enfría con hielo.
La mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente.

30 La mezcla se enfría en un baño de hielo, se añade
1 ml de agua y después 2 ml de hidróxido sódico 2N y 3 ml de

1 agua y se filtra la mezcla. El filtrado se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad para dar un aceite amarillo. El producto se purifica por cromatografía en columna de sílice, siendo el eluyente acetato de etilo/metanol 95:5.
5 Se obtiene α^1 -{{{1,1-dimetil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-metil}-4-fenilmetoxi-1,3-bencenodimetanol como aceite incoloro que da un sólido friable bajo alto vacío (1,4 g), p.f. 93-98°.

10 (c) α^1 -{{{1,1-Dimetil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

15 Se hidrogenan 1,3 g de α^1 -{{{1,1-dimetil-2-(metilfenilamino)etil}-amino}metil}-4-fenilmetoxi-1,3-bencenodimetanol en 60 ml de etanol sobre 250 mg de paladio al 10 % en carbón. Se filtra el catalizador y el filtrado se evapora hasta dar un aceite que forma espuma bajo alto vacío. El producto cristaliza como polvo microcristalino blanco en éter seco (630 mg), p.f. 131-133°.

EJEMPLO 12

20 Hidrato de hidrocloruro (1:1,5) de 4-hidroxi- α^1 -{{{2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

(a) α^1 -{{{2-(Metilfenilamino)etil}amino}metil}-4-(fenilmetoxi)-1,3-bencenodimetanol

25 Se agregan 4,8 g del éster metílico del ácido 5-(dicloroacetil)-2-(fenilmetoxi)benzoico sobre 0,68 g de sodio en 160 ml de metanol anhidro. La solución se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 0,5N y la solución se calienta a reflujo durante 15 minutos. Se separa el metanol a presión reducida y el glioxal se extrae dos veces en 50 ml de éter cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el filtrado para dar un aceite

30

1 amarillo.

5 Se agregan 2,04 g de N-metil-N-fenil-1,2-etanodiamina en 50 ml de etanol a 50 ml del glioxal en etanol y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución roja resultante se evapora hasta dar un aceite rojo viscoso. Se agrega una solución del aceite en 80 ml de tetrahidrofurano seco a una solución de 2 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno y se enfría con hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche.

10 Se enfría la mezcla en un baño de hielo. Se añaden con precaución 2 ml de agua, seguidos de 4 ml de hidróxido sódico 2N y 6 ml de agua y se filtra la mezcla. El filtrado se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad dando un aceite amarillo. El producto puro se obtiene por cromatografía sobre sílice, empleando acetato de etilo/metanol (9:1) como eluyente. El aceite obtenido de la columna da un sólido blanquecino por trituración bajo éter seco (1,2 g), p.f. 91-94°.

15 (b) Hidrato de hidrocloreuro (1:1,5) de 4-hidroxi- α^1 -{{2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

20 Se hidrogenan 0,9 g de α^1 -{{2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-4-(fenilmetoxi)-1,3-bencenodimetanol en 100 ml de etanol sobre 250 mg de paladio al 10 % en carbón, previamente reducido. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora a sequedad dando una goma. Esta última se disuelve en acetato de etilo y a la solución agitada se agrega cloruro de hidrógeno etéreo. El producto precipita como sólido incoloro (0,72 g), p.f. 90-104°.

EJEMPLO 13

Hidrato de dihidrocloruro (1:1,5) de 4-hidroxi- α^1 -{[1-metil-4-(metilfenilamino)butil amino]metil}-1,3-bencenodimetanol

Una solución de 1,22 g de 4-hidroxi- α^1 -{bis(fenilmetil)amino]metil}-1,3-bencenodimetanol y 0,6 g de 5-(metilfenilamino)-2-pentanona en 120 ml de etanol se hidrogena en presencia de 0,5 g de paladio al 10 % en carbón y 0,5 g de platino al 5 % en carbón hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separan el catalizador y el disolvente y el aceite residual se cromatografía sobre sílice (Merck 7734). Por elución con acetato de etilo/metanol (9:1) se obtiene el producto en forma de una goma. Esta goma se convierte en el sesquihidrato del dihidrocloruro (0,63 g). Esta sal es un vidrio sin punto de fusión definido.

Encontrado: C, 55,3; H, 7,2; N, 5,6.

$C_{21}H_{30}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$ requiere: C, 55,0; H, 7,7; N, 6,1 %.

EJEMPLO 14

Composiciones farmacéuticas

<u>Tabletas</u>	<u>Por tableta</u>
Ingrediente activo* (tamizado a través de un tamiz del n° 60)	2 mg
Dihidrato de fosfato cálcico secado por atomización	176 mg
Sta-Rx 1500**	20 mg
Estearato magnésico	2 mg

** Forma de almidón compresible y fluída.

Los polvos se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas.

	<u>Aérosoles para inhalación</u>	<u>Dosis en cada envase</u>
1	Ingrediente activo* (micronizado)	24 mg
	Trioleato de sorbitano	2,4 mg
	Triclorofluormetano	5,7 g
5	Diclorodifluormetano hasta	20,4 g

Una suspensión de la droga finamente pulverizada se dispersa en el triclorofluormetano que contiene el trioleato de sorbitano. Se dosifica la cantidad requerida de esta suspensión en cada envase, se fija una válvula dosificadora a cada uno de los envases y se dosifica el diclorodifluormetano en cada envase mediante llenado a presión a través de la válvula. La válvula dispensa 85 mg de suspensión total en cada dosis, conteniendo 100 µg de la droga.

	<u>Cápsulas para inhalación</u>	<u>Por cápsula</u>
15	Ingrediente activo* (micronizado)	200 µg
	Lactosa, Farmacopea Británica	25 mg

La droga y la lactosa se mezclan íntimamente y esta mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas se utilizan en un insuflador adecuado que dispensa una nube de polvo finamente dispersado a los pulmones de los pacientes a través de la boca.

	<u>Solución para inyección</u>	<u>Por ampolla de 5 ml</u>
	Ingrediente activo*	0,50 mg
	Acido clorhídrico c.s. para dar un pH de	4,5
25	Agua para inyección, Farmacopea Británica hasta	5,0 ml

La solución se esteriliza por filtración a través de membrana y se introduce en ampollas esterilizadas.

* El ingrediente activo es el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 1. Puede ser sustituido por otros com-

1 puestas de la invención, en especial por los de los Ejemplos
7 y 8.

EJEMPLO 15

5 4-hidroxi- α^1 - {{{ 1-metil-2-(metilfenilamino)etil } amino }
metil } -1,3-bencenodimetanol.

10 Se hidrogenan 5,4 g. de una solución de 1-(N-metil-
N-fenilamino)-2-propanona y 10,9 g de 4-hidroxi- α^1 .{{{ bis
(fenilmetil) amino } metil } -1,3-bencenodimetanol en 110 ml
de metanol, a temperatura ambiente y a presión atmosférica
sobre 0,5 g al 10 % en carbón y 0,5 g. de óxido de platino
al 5 % en carbón. La absorción de hidrógeno es completa en
18 horas.

15 Los catalizadores se separan por filtración y el pro
ducto filtrado de color amarillo pálido se evapora al vacío
para dar 12 g. de una goma marrón grisácea que se disuelve
en 135 ml. de agua y 4 ml. de ácido acético y se extrae con
tolueno.

20 La solución acuosa se basifica con amoníaco y se ex
trae con acetato de etilo para dar 10 g. de una goma marrón
grisácea.

La goma se cristaliza a partir de 30 ml. de acetato
de isopropilo para dar 7,1 g. de un sólido blanco, p.f. 106-
107°C.

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

30

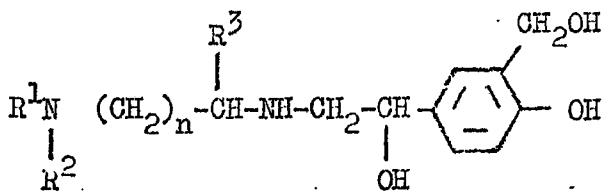


1

REIVINDICACIONES

5

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,3-bencenodimetanol, útiles como estimulantes de los β_2 -adrenorreceptores de fórmula:

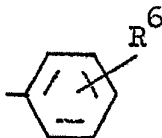


10

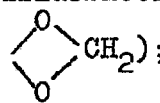
donde R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o un grupo acilo de fórmula-COR⁵ (donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada),

15

R^2 representa un grupo arilo de fórmula:

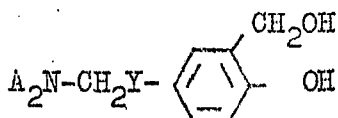


20

(donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o independientemente uno o más de los siguientes grupos: hidroxí, alcoxi, alquilo, halógeno, dialquilamino, y trifluorometilo o puede representar un grupo 3,4-metilendioxi );

25

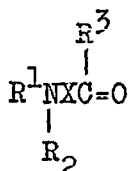
R^3 representa hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada y n representa 1,2 o 3 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los hidratos de dichos compuestos o sales de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general:



30



1 donde Y representa -CHOH o >C=O y A representa hidrógeno
o bencilo, con la condición de que cuando A es hidrógeno Y
es -CHOH, con un compuesto de fórmula:



10 donde los diferentes símbolos tienen los significados indi-
cados anteriormente y X representa un grupo- (CH₂)_n para
provocar la correspondiente reacción de alquilación reduc-
tiva y aislar el compuesto deseado como tal o en forma de
una sal farmacéuticamente aceptable o como hidrato de dicho
compuesto o de dicha sal y, si se desea, convertirlo poste-
riormente en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
o convertir una de dichas sales en otra sal.

15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- α^1 -{{{ 1-
metil-2-(metilfenilamino)etil } amino } metil } -1,3-bencenodi-
metanol.

20 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el nombre del compuesto obtenido es N- { 2-{{ 2-hidroxi-
2- { 4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil } etil } amino } -2-metil
etil } -N-fenilacetamida.

25 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1; don-
de el nombre del compuesto obtenido es dihidrocloruro de 4-
hidroxi- α^1 -{{{ 1-metil-2-(fenilamino)etil } amino } metil } -
1,3-bencenodimetanol.

30 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el nombre del compuesto obtenido es hemihidrato de dihi-
drocloruro de 4-hidroxi- α^1 - {{{ 1-metil-3-(fenilamino)pro-
pil } amino } metil } -1,3-bencenodimetanol.

30
E

1 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hidrato de dihidrocloruro de α^1 - {{{2-(etilfenilamino)-1-metiletil} amino} metil} -4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol.

5 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es sulfato de 4-hidroxi- α^1 - {{{2- {N- (4-metoxifenil)-N-metilamino} -1-metiletil} amino} metil} -1,3-bencenodimetanol.

10 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- α^1 - {{{1-metil-3-(metilfenilamino)propil} amino} metil} -1,3-bencenodimetanol o su hidrato de dihidrocloruro.

15 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hidrocioruro (1:1,5) de α^1 - {{{2- {N-(4-fluorfenil)-N-metilamino} -1-metiletil} amino} metil} -4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol.

20 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 - {{{1-metil-2- {N-metil-N-(4-metilfenil)amino} etil} amino} metil} -1,3-bencenodimetanol.

25 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- α^1 - {{{2- { (4-hidroxifenil)metilamino} -1- metiletil} amino} metil} -1,3-bencenodimetanol.

30 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- α^1 - {{{1-metil-2- { (2-metilfenil) amino} etil} amino} metil} -1,3-bencenodimetanol.

30 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hemihidrato de dihi-

1 drocloruro de $\alpha^1 - \{ \{ \{ 3-(\text{etilfenilamino})-1\text{-metilpropil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -4\text{-hidroxi-1,3-bencenodimetanol}$.

5 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hidrocioruro de 4-hidroxi- $\alpha^1 - \{ \{ \{ 1\text{-metil-3-} \{ (2\text{-metilfenil}) \text{ amino} \} \text{ propil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -1,3\text{-bencenodimetanol}$.

10 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hidrato de dihidrocloruro de $\alpha^1 - \{ \{ \{ 2-(4\text{-fluorfenil})\text{metilamino} \} -1\text{-metilpropil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -4\text{-hidroxi-1,3-bencenodimetanol}$.

15 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es sesquihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- $\alpha^1 - \{ \{ \{ 1\text{-metil-3-} \{ \text{metil-(2-metilfenil)amino} \} \text{ propil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -1,3\text{-bencenodimetanol}$.

20 17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- $\alpha^1 - \{ \{ \{ 1\text{-metil-3-} \{ \text{metil-} \{ 3,4\text{-} \{ \text{metilen-bis(oxi)fenil} \} \text{ amino} \} \text{ propil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -1,3\text{-bencenodimetanol}$.

25 18.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hidrato de hidrocioruro (1:1,5) de 4-hidroxi- $\alpha^1 - \{ \{ \{ 2-(\text{metilfenilamino})\text{etil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -1,3\text{-bencenodimetanol}$.

30 19.- Un procedimiento según la reivindicación 1; donde el nombre del compuesto obtenido es hidrato de dihidrocloruro (1:1,5) de 4-hidroxi- $\alpha^1 - \{ \{ \{ 1\text{-metil-4-(metilfenilamino)butil} \} \text{ amino} \} \text{ metil} \} -1,3\text{-bencenodimetanol}$.

20.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,3 BENCENODIMETANOL.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y cinco páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 8 de Febrero de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

 30