

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	465.149	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-XII-77	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
52553/76	16 de diciembre de 1.976	INGLATERRA
40773/77	30 de septiembre de 1.977	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE FENILETILAMINAS.

71 SOLICITANTE (S)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

GERAINT JONES, JOHN PRESTON, DAVID SUMMERS THOMSON.

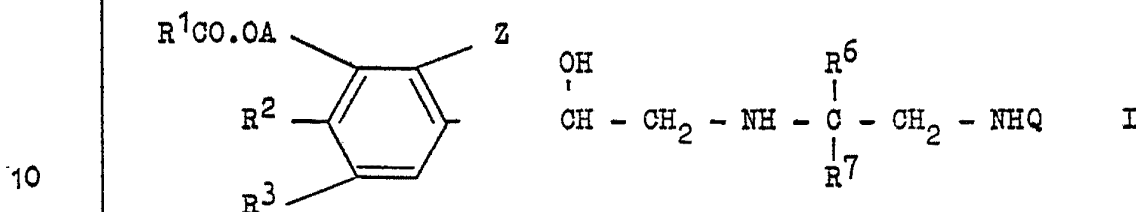
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

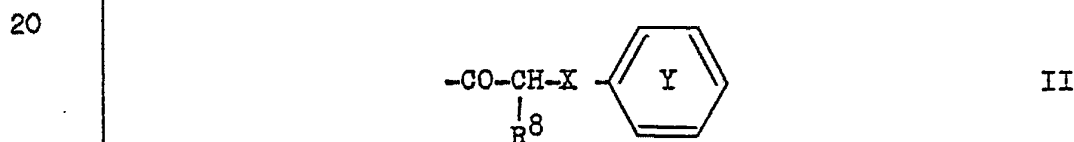
GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres de feniletilaminas que poseen actividad antiinflamatoria cuando se aplican localmente a una zona inflamada.

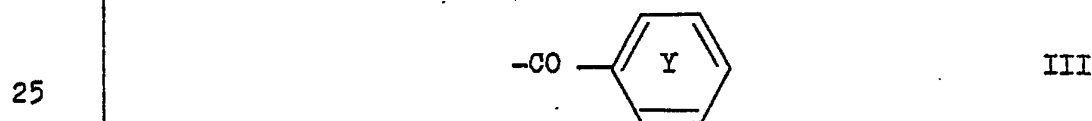
5 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para preparar un éster de fórmula:



15 donde R¹ es un radical alquilo C₁₋₁₁ ó (cicloalquilo-C₃₋₆)-alquilo-C₁₋₅, ó un radical fenilo o bencilo portando opcionalmente un radical metilo o metoxi como sustituyente nuclear; uno de los radicales R² ó R³ es hidrógeno y el otro es un radical de la fórmula R¹CO.O donde R¹ tiene el significado indicado precedentemente; R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o radicales alquilo C₁₋₃; A es un enlace directo o un radical metileno; Z es hidrógeno o cloro; y Q es un radical de fórmula:

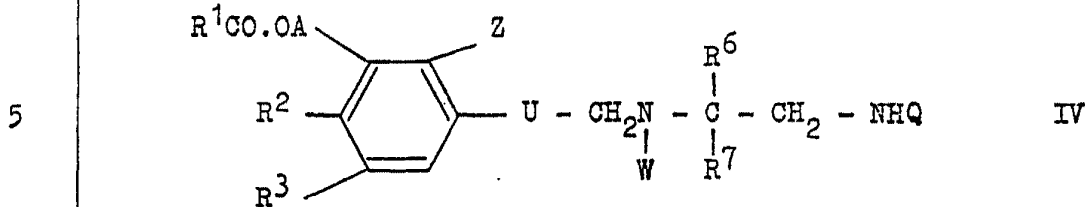


ó



30 donde R⁸ es hidrógeno o un radical metilo, X es un enlace directo u oxígeno, y el anillo benceno Y porta opcionalmente un átomo de halógeno, o un radical trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, o alcoxi C₁₋₃ como sustituyente nuclear; o una sal farmacéuti

camente aceptable del mismo; caracterizado porque comprende reducir un compuesto de fórmula:



10 o una sal de adición de ácido del mismo, en donde U es un radical carbonilo o hidroximetileno, W es un grupo separable por reducción, por ejemplo, un radical bencilo o 4-metilbencilo, y R¹, R², R³, R⁶, R⁷, A, Z y Q se definen como anteriormente; tras lo cual un éster de fórmula I, en forma de la base libre, puede convertirse en una sal de adición de ácido farmacéu-
15 ticamente aceptable, por reacción con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptable.

Un valor particular de R¹ cuando es un radical alqui-
lo C₁₋₁₁ es, por ejemplo, un radical alquilo C₁₋₁₁ de cadena
recta, tal como un radical metilo, etilo, propilo, butilo, pen-
tilo, hexilo o heptilo, o un radical alquilo C₃₋₁₁ de cadena
20 ramificada, tal como un radical isopropilo, isobutilo, t-butilo, 1-metil-2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o 1,1-dietilpropilo, prefiriéndose especialmente entre es-
tos valores el isopropilo, isobutilo y t-butilo.

Un valor particular de R¹ cuando es un radical (ci-
cloalquilo C₃₋₆)-alquilo-C₁₋₅ es, por ejemplo, un radical (ci-
clopentil)metilo.

Un valor particular de R⁶ o R⁷ cuando son radicales
alquilo C₁₋₃ es, por ejemplo, un radical metilo o etilo.

Un valor particular de un radical alquilo C₁₋₃ ó al-
coxi C₁₋₃, cuando se halla presente como un sustituyente opcio-
30

nal en el anillo de benceno Y, es, por ejemplo, un radical metilo o metoxi.

5 Un valor especialmente apropiado para el radical R^1CO- cuando A es un enlace directo es, por ejemplo, un radical pivaloilo, isobutirilo o isovalerilo; y cuando A es un radical metileno es, por ejemplo, un radical acetilo.

Un valor particular de un átomo de halógeno cuando se halla presente como sustituyente opcional en el anillo de benceno Y es, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro o bromo.

10 Un valor particular del anillo Y es, por ejemplo, un radical fenilo, 4-cloro-, 4-fluor-, 4-metoxi-, 3-trifluormetil- o 4-metil-fenilo.

Un valor especialmente apropiado de Q cuando es un radical de fórmula II y X es un enlace directo es, por ejemplo, un radical fenilacetilo, 4-fluor-, 4-cloro- ó 4-metoxifenilacetilo o 2-fenilpropionilo.

15 Un valor especialmente apropiado de Q cuando es un radical de fórmula II y X es oxígeno es, por ejemplo, un fenoxiacetilo o (3-trifluormetilfenoxi)acetilo.

20 Un valor especialmente apropiado de Q cuando es un radical de la fórmula III es, por ejemplo, un radical benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metilbenzoilo o 4-metoxibenzoilo.

Grupos específicos de ésteres que son de especial interés comprenden los compuestos de fórmula I donde:

- 25 (a) R^2 es un radical de la fórmula $R^1CO.O-$ y R^3 es hidrógeno;
(b) R^2 es hidrógeno y R^3 es un radical de la fórmula $R^1CO.O-$;
(c) A es un enlace directo;
(d) A es un radical metileno;
(e) Z es hidrógeno; o bien
30 (f) Z es cloro; y en cada caso los restantes R^1 , R^2 , R^3 , R^6 ,

R⁷, R⁸, A, A, Z y Q tienen cualquiera de los valores generales o particulares precedentes; junto en cada caso con las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Un grupo especialmente preferido de ésteres comprende los compuestos de la fórmula I definidos por los grupos (a) y (c) arriba citados tomados en conjunto, donde además R¹ es un radical isopropilo, t-butilo, isobutilo o (ciclopentil)metilo; R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno o radicales metilo; y Q es un
10 radical fenilacetilo, fenoxiacetilo o 2-fenilpropionilo.

Una sal de adición de ácido particular de un éster de la fórmula I es una sal de este tipo derivada de un ácido que ofrezca un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico,
15 fosfórico o sulfúrico, o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido oxálico, tartárico, láctico, fumárico, cítrico, acético, salicílico, benzoico, beta-naftoico, metanosulfónico o adípico.

Se observará que un éster de la fórmula I posee por lo menos un átomo de carbono asimétrico, es decir que porta el
20 radical hidroxilo y, por lo tanto, puede existir en formas racémicas y ópticamente activas. Además, según la naturaleza de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸, un éster de la fórmula I puede poseer hasta tres átomos de carbono asimétricos adicionales y puede existir en las formas racémica y ópticamente activa adicionales correspondientes. Se entenderá que esta invención
25 comprende la producción de las formas racémicas de un éster de este tipo y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad antiinflamatoria, siendo bien conocido cómo una forma racémica puede resolverse en sus formas ópticamente activas, y
30 cómo puede obtenerse dicha forma ópticamente activa por síntesis.

sis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, y cómo pueden determinarse las propiedades farmacológicas por los ensayos standard que se consignan más adelante.

5 En los ejemplos, más adelante, se describen ésteres específicos de la fórmula I, pero entre ellos se prefieren especialmente los siguientes:

1- \int 3,4-bis(pivaloiloxi)fenil \int -2- \int 2-(2-fenilacetamido)etilamino \int etanol;

10 1- \int 3,4-bis(pivaloiloxi)fenil \int -2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino \int etanol;

1- \int 3,4-bis(pivaloiloxi)fenil \int -2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino \int etanol;

1- \int 3,4-bis(pivaloiloxi)fenil \int -2- \int 2-(fenoxiacetamido)etilamino \int etanol;

15 1- \int 3,4-bis(isovaleriloxi)fenil \int -2- \int 2-(2-fenilacetamido)etilamino \int etanol;

1- \int 3,4-bis(3,3-dimetilbutiriloxi)fenil \int -2- \int 2-(2-fenilacetamido)etilamino \int etanol;

20 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

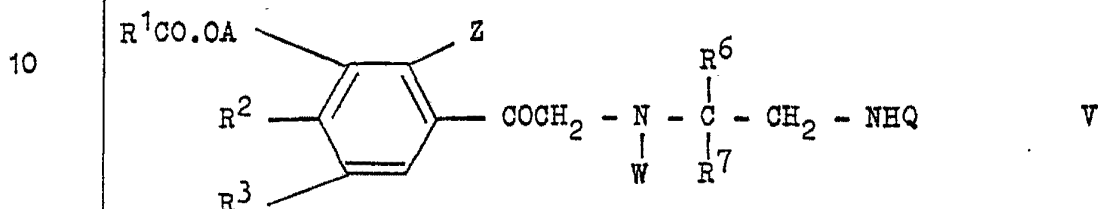
Como se apreciará, la reducción deberá efectuarse en condiciones tales que no se reduzcan grupos de ésteres carboxílicos y, por lo tanto, es preferible efectuarla mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (que es el preferido), platino o níquel, en un diluyente o disolvente tal como etanol o agua, o una mezcla de éstos. La reducción se efectúa convenientemente a temperaturas de, por ejemplo, 15 a 30°C y puede hacerse opcionalmente bajo presión de hidrógeno de hasta 5 kg/cm².

25

30

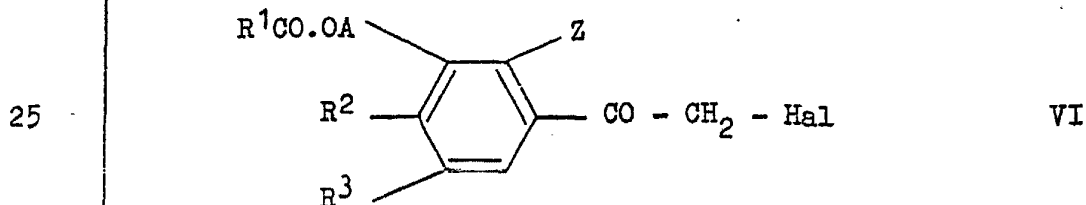
Cabe señalar que las condiciones necesarias para remover el grupo protector W en el proceso precedente también reducen un radical carbonilo U cuando está presente en el material inicial de la fórmula IV.

5 Los materiales iniciales de fórmula IV, donde U es un radical de la fórmula -CH.OH- pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la reducción con borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio de la arilcetona correspondiente de fórmula:

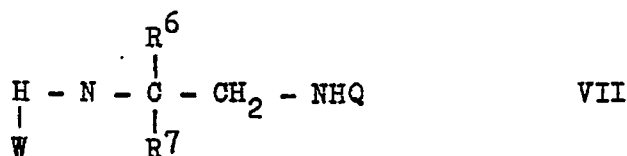


15 donde W tiene el significado definido precedentemente, a una temperatura de -20 a 30°C, y en un disolvente o diluyente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, metanol, etanol o 2-propanol. Cuando se usa cianoborohidruro de sodio, está presente también convenientemente ácido acético.

20 Las arilcetonas de fórmula V (que también son materiales iniciales de fórmula IV donde U es un radical carbonilo) también pueden prepararse mediante la reacción de un haluro de fenacilo apropiado de fórmula:

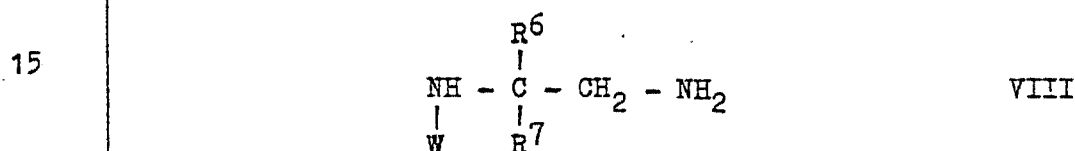


donde Hal es un átomo de cloro ó bromo, con un compuesto amínico de fórmula:

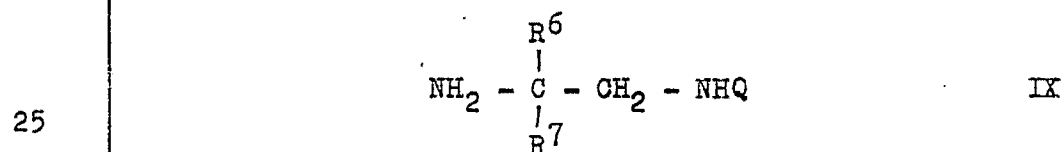


5 donde W tiene el significado definido precedentemente.

Esta reacción se efectúa convenientemente a la temperatura ambiente normal o casi normal, por ejemplo, entre 15 y 30°C, y en un diluyente o solvente tal como etanol, dioxano o acetonitrilo. También puede efectuarse en presencia de un aglutinante ácido, por ejemplo un carbonato o bicarbonato metálico alcalino o un exceso del compuesto amínico VII. El compuesto amínico de la fórmula VII puede obtenerse por acilación selectiva de una diamina de la siguiente fórmula:



con un agente acilante derivado estructuralmente de un ácido de la fórmula Q.OH, usando procedimientos generales conocidos. Alternativamente, pueden obtenerse los materiales iniciales de la fórmula VII, donde W es un radical bencilo, mediante alquilación reductora de una amina de la siguiente fórmula:

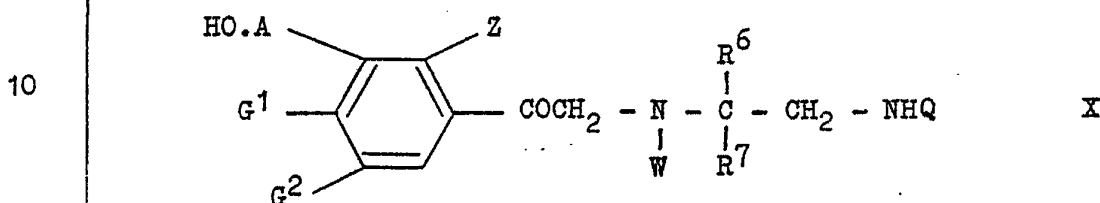


por reacción con benzaldehído en presencia de un agente reductor apropiado, tal como borohidruro de sodio, bajo condiciones convencionales de alquilación reductiva.

30 Los haluros de fenacilo de la fórmula VI pueden obte

nerse mediante la halogenación convencional en cadena lateral del acilbenceno apropiado de la fórmula VI, pero donde Hal es sustituido por hidrógeno, como se ilustra en los ejemplos 1 y 7 más adelante.

5 Alternativamente, las arilcetonas de fórmula V pueden obtenerse convenientemente por acilación de un compuesto dihidroxi de la siguiente fórmula:



15 donde W tiene el significado definido precedentemente, y uno de G¹ ó G² es hidrógeno y el otro un radical hidroxilo, con un agente acilante estructuralmente derivado de un ácido de la fórmula R¹.CO₂H, por ejemplo un cloruro o bromuro de dicho ácido, como se ilustra en los ejemplos 5 y 6 más adelante. Los compuestos dihidroxi necesarios de la fórmula X pueden obtenerse, 20 por ejemplo, por hidrólisis ácida de un derivado correspondiente de di-O-acetilo (que a su vez se obtiene por procesos análogos a los que se describen aquí para los ésteres de la fórmula I), como se ilustra más adelante en el ejemplo 6.

25 Es posible obtener formas ópticamente activas de un éster de fórmula I mediante resolución convencional de la forma racémica correspondiente.

30 Un éster de fórmula I en forma de base libre puede ser convertido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, haciéndolo reaccionar con un ácido apropiado tal como se define precedentemente, y por medios convencionales pa-

5 ra impedir la hidrólisis del éster. Alternativamente, cuando se requiere un cloruro de hidrógeno o una sal de bromuro, se la puede obtener produciendo una cantidad estequiométrica de haluro de hidrógeno in situ por hidrogenación catalítica del haluro de bencilo apropiado, en presencia del éster de fórmula I, y preferiblemente en un disolvente o diluyente inerte tal como etanol, y a temperatura ambiente normal o casi normal.

10 Los ésteres de la fórmula I se usan convenientemente en forma de sus sales de adición del ácido farmacéuticamente aceptables.

15 Como ya se ha dicho, los ésteres de la fórmula I poseen actividad antiinflamatoria cuando se aplican localmente a una zona inflamada y, por lo tanto, son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel en animales de sangre caliente.

20 Las propiedades antiinflamatorias pueden demostrarse en un ensayo standard que consiste en la inhibición de una inflamación inducida con aceite de crotón en la oreja de un ratón. En este ensayo, determinados ésteres de la fórmula I descritos en la presente, produjeron una inhibición considerable de la inflamación aplicando localmente una dosis de 0,30 mg o menos en cada oreja.

25 No se detectaron efectos tóxicos con las dosis activas en el ensayo mencionado.

30 En general, puede usarse un éster de la fórmula I en el tratamiento de enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel en forma análoga a la que se emplean otros agentes antiinflamatorios conocidos, por ejemplo los esteroides activos localmente.

5 Cuando se emplea para el tratamiento local de una zona inflamada que afecta la piel de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, un éster de la fórmula I puede administrarse localmente a una dosis de entre $10 \mu\text{g}$ y 15 mg/cm^2 , o a una
10 dosis equivalente de una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y, de ser necesario, se repite la dosis a intervalos de, por ejemplo, 4 a 12 horas. Se apreciará que la cantidad diaria total administrada de un éster de la fórmula I depende del tamaño y la severidad de la inflamación de que se trata.

15 A modo de ejemplo, cuando se usa 1- γ -3,4-bis(pivaloil-oxi)fenil- γ -2- γ -1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino- γ -etanol para el tratamiento local de una zona inflamada de la piel de un animal de sangre caliente, por ejemplo el hombre, se administra localmente una dosis del orden de $1 \mu\text{g}$ a 5 mg/cm^2 , o una cantidad equivalente de una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y, si fuese necesario, se repite la dosis a intervalos de 4 a 12 horas.

20 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan la invención. Con respecto a dichos ejemplos, cabe señalar lo siguiente:

25 (i) Salvo indicación en contrario, todos los procedimientos se efectuaron a la temperatura ambiente (entre 18 y 26°C) y a presión atmosférica, y todas las evaporaciones se hicieron por rotación bajo presión reducida;

(ii) Cuando se dan datos espectroscópicos infrarrojos (IR) éstos se presentan en forma de valores de absorbencia (γ max.) para radicales característicos;

30 (iii) Cuando se dan datos de resonancia magnética nuclear (RMN) éstos se presentan en forma de cambios químicos (va

lores delta) para protones característicos, relativos a silano de tetrametilo (STM) standard, determinados en d_6 -DMSO como disolvente (salvo indicación en contrario) y a 100 MHz; y

5 (iv) Cuando se indican rendimientos, éstos son únicamente ilustrativos y no deben considerarse como los máximos obtenibles.

Ejemplo 1

10 Se hidrogenó una solución de 2-[N-bencil-N-(2-(2-fenilacetamido)etil)amino]-3',4'-bis(pivaloiloxi)bromhidrato de acetofenona (2,5 g) en una mezcla (50 ml) que contenía 70 % v/v de etanol en agua, durante 18 horas a una presión de 3,5 kg/cm², a temperatura ambiente, usando paladio-carbono al 10 % (0,8 g). Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo con éter (30 ml) que

15 tenía varias gotas de etanol, obteniéndose 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]etanol como su bromhidrato (1,7 g); p.f. 111°-113°C (semihidrato).

El derivado de acetofenona inicial se obtuvo como sigue:

20 Se agitó una solución de 2-bromo-3',4'-bis(pivaloiloxi)acetofenona (2,63 g) y N-[2-(bencilamino)etil]-2-fenilacetamida (3,7 g, 2 equivalentes moleculares) en dioxano (20 ml) durante toda la noche a la temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción se diluyó con éter seco (200 ml), separándose un precipitado de N-[2-(bencilamino)etil]-2-bromhidrato de fenilacetamida. La solución etérea se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se deshidrató (MgSO₄) y se filtró. Se agregó al filtrado una nueva solución de bromhidrato etéreo saturado al filtrado hasta que la solución se

30 tornó apenas ácida. Luego de 18 horas a una temperatura de 0

a 5°C, se recogió el precipitado obteniéndose 2-[N-bencil-N-
-2-(2-fenilacetamido)etil]amino]-3',4'-bis(pivaloiloxi)brom
hidrato de acetofenona, en forma de sólido crudo. La cristali
zación de una parte de dicho sólido a partir de etilacetato
5 dió un material analíticamente puro con un p.f. de 176-178°C.

El material inicial necesario, 2-bromo-3',4'-bis(pi-
valoiloxi)acetofenona, se obtuvo como sigue:

Se enfrió en baño helado una suspensión de 3,4-dihí-
droxi acetofenona (13,1 g, 0,08 mol) en cloroformo (320 ml) a
10 una temperatura de 0 a 5°C. Se agregaron simultáneamente gota
a gota una solución de cloruro de pivaloilo (19,2 ml, 0,15 mol)
en cloroformo (80 ml) y una solución de trietilamina (22,2 ml,
0,16 mol) en cloroformo (80 ml) a la suspensión en agitación
durante 10 minutos. Se mezcló la mezcla de reacción a una tem-
15 peratura entre 0 y 5°C durante una hora más, y luego se volcó
en una mezcla de ácido clorhídrico 2N (100 ml) y hielo (200 g).
Se extractó la mezcla con cloroformo (3 x 150 ml) y se lavaron
los extractos sucesivamente con agua (100 ml), solución de car-
bonato de sodio al 10 % p/v (100 ml), agua (100 ml) y salmuera
20 (100 ml). Después de deshidratados (MgSO₄), se evaporaron los
extractos combinados para obtener 3,4-bis(pivaloiloxi)acetofe-
nona cruda en forma de aceite (23,1 g), el que se usó sin puri-
ficación.

Se agregó una solución de bromo (3,15 ml, 0,061 mol)
25 en cloroformo (50 ml) gota a gota, a la temperatura ambiente,
a una solución en agitación de 3',4'-bis(pivaloiloxi)acetofe-
nona (19,5 g, 0,061 mol) y acetato de t-butilo (8,2 ml, 0,06
mol) en cloroformo (150 ml) que contenía una cantidad catalí-
tica de cloruro de aluminio anhidro (0,2 g). Se agitó la mez-
30 cla de reacción a la temperatura ambiente durante una hora des-

pués de completado el agregado, luego se agregó gel de sílice
cromatográfico (75 g) y se evaporó la mezcla al vacío. Se agre-
gó el sólido residual a la parte superior de una columna de gel
de sílice cromatográfico (1 kg, previamente desactivada por el
5 agregado de 10 % p/p de agua y luego equilibrada con 10 % v/p
de una solución de acetato de etilo en tolueno al 5 % v/v). Se
eluyó la columna con una solución (1,1 litros) de acetato de
etilo en tolueno al 5 % v/v. Luego se eluyó la columna con
acetato de etilo (2 x 500 ml) y las fracciones recogidas se
10 observaron por cromatografía de capas finas (en placas de síli-
ce reveladas en una mezcla de acetato de etilo y tolueno al 50%
v/v). Las fracciones finales se combinaron y se evaporaron pa-
ra obtener 2-bromo-3',4'-bis(pivaloiloxi)acetofenona en forma
de aceite (14,2 g), el que rápidamente se cristalizó para dar
15 un sólido; p.f. 64-66°C.

El derivado de fenilacetamida inicial se preparó como
sigue:

Se calentó a baño maría durante 4 días una mezcla de
acetato de etilfenilo (100 g, 0,61 mol) y diamina de etileno
20 (120 ml, 1,86 mol). Se eliminó el exceso de diamina de etileno
a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (500 ml),
eliminándose por filtración cualquier material insoluble que pu-
diera contener. La evaporación del filtrado dió N-(2-aminoetil)-
-2-fenilacetamida cruda (96,8 g), la que se usó sin purifica-
25 ción.

Se agregó benzaldehído (67,5 g, 0,637 mol) a una so-
lución de N-(2-aminoetil)-2-fenilacetamida (113,5 g, 0,637 mol)
y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 18 ho-
ras. Se agregó borohidruro de sodio (24,2 g) en porciones,
30 agitando la mezcla de reacción durante 90 minutos adicionales.

Luego se agregó ácido acético hasta destruir el exceso de boro-
hidruro. Se basificó la mezcla de reacción mediante el agrega-
do de una solución de hidróxido de sodio 2N y se extractó con
acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavaron los extractos con
5 salmuera (300 ml), se deshidrataron ($MgSO_4$) y se filtraron. Se
inyectó gas cloruro de hidrógeno en burbujas al filtrado de
acetato de etilo hasta tornarlo ácido ($pH \sim 2$). Después de 4
horas a $0^\circ C$ se recogió el precipitado para obtener N- γ -2-(ben-
cilamino)-etil- γ -2-clorhidrato de fenilacetamida (46,2 g); p.f.
10 183-185 $^\circ C$.

Se liberó la base libre del clorhidrato (15 g) median-
te la basificación de una solución en agua (150 ml) con carbo-
nato de sodio sólido. Se extractó la mezcla acuosa con aceta-
to de etilo (3 x 100 ml) y se deshidrataron ($MgSO_4$) y evapora-
15 ron los extractos para obtener N- γ -2-(bencilamino)etil- γ -2-fe-
nilacetamida en forma de aceite (13,0 g), el que se cristalizó
lentamente.

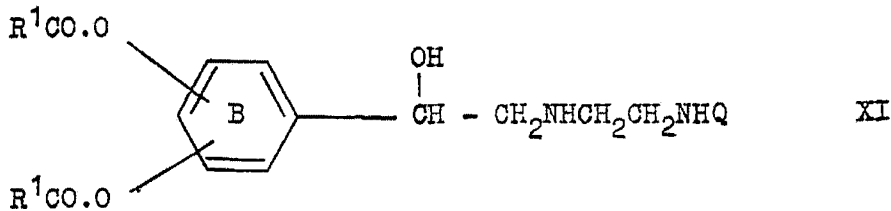
Ejemplo 2

Se enfrió a $-10^\circ C$ una suspensión de 2-{N-bencil-N- γ -2-
20 -(2-fenilacetamido)etil- γ -amino}-3',4'-bis(pivaloiloxi)acetofe-
nona (2,0 g) en 2-propanol (20 ml) y se agregó borohidruro de
sodio (0,34 g) en dos porciones, con una porción de metanol
(4 ml) intercalada. Luego de 30 minutos a $-10^\circ C$ se agregó una
solución acuosa saturada (150 ml) de cloruro de sodio (salmue-
25 ra) y se extractó la mezcla con éter (3 x 80 ml). La evapora-
ción de los extractos etéreos deshidratados ($MgSO_4$) dió 1- γ ,4-
-bis(pivaloiloxi)fenil- γ -2- γ -2-(2-fenilacetamido)-N-bencil-etil-
amino- γ -etanol (1,65 g), el que fué disuelto en etanol (40 ml)
sin purificación. A esta solución se agregó bromuro de benci-
30 lo (0,37 ml, 0,0031 mol) y luego se hidrogenó la mezcla en pre

sencia de paladio-carbono al 10 % (0,4 g) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el catalizador, se lavó con etanol (10 ml) y se evaporaron juntos los líquidos de lavado con etanol y la solución de reacción. El residuo se trituroó con éter (20 ml) que contenía varias gotas de etanol para obtener 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)-fenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]bromohidrato de etanol (1,2 g); p.f. 110-115°C, igual al obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 1 para 1-[3,4-bis-(pivaloiloxi)fenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]bromohidrato de etanol, salvo que se hidrogenó el 2-[N-bencil-N-[2-(amido sustituido)etilamino]etilamino]-3',4'-bis(aciloxi)bromohidrato de acetofenona. Se obtuvieron así, en rendimientos del 43 al 90 %, los siguientes bromhidratos de compuestos de la siguiente fórmula:



Nº	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R¹	Q	Propiedades características
1.	3,4	2,2-dimetilpropilo	fenilacetilo	p.f. 141-142°C (hidrato)
2.	3,5	t-butilo	fenilacetilo	aceite¹
3.	3,5	2,2-dimetilpropilo	fenilacetilo	aceite²

Nº	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R ¹	Q	Propiedades características	
5	4.	3,5	ciclopentilmetilo	fenilacetilo	aceite ³
	5.	3,5	t-butilo	benzoilo	p.f. 166-169°C (hidrato)
	6.	3,4	t-butilo	(p-fluorofenil)acetilo	p.f. 174-175°C (hemihidrato)

Notas

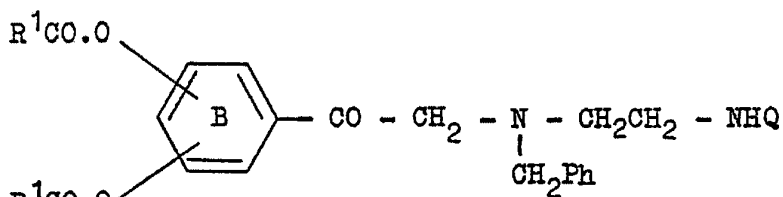
10 1. RMN: 8,17 delta (1H, -NHCO-); 7,2-6,7 (8H, complejo, pro (d⁶-DMSO) tones aromáticos); 5,0 delta (1H, singulete ancho, -CHOH-); 3,4-2,6 delta (complejo, -CH₂-); 1,1 delta (18 H, singulete, C-CH₃).

15 2. RMN: 8,38 delta (1H, -NHCO-); 7,4-6,7 delta (8H, complejo, protones aromáticos); 5,0 delta (1H, singulete ancho, -CH.OH-); 3,7-2,6 delta (complejo, -CH₂-); 2,45 delta (4H, singulete, -CH₂CO-); 1,06 delta (18H, singulete, C-CH₃).

20 3. RMN: 8,38 delta (1H, -NHCO-); 7,4-6,75 delta (8H, complejo, protones aromáticos); 5,0 delta (1H, singulete ancho, -CH.OH-); 3,9-2,7 delta (complejo, -CH₂-); 2,5 delta (4H, complejo, -CH₂CO-); 2,0-1,0 delta (-CH₂-, anillo ciclopentilo).

25 Los bromhidratos de acetofenona iniciales se obtuvieron en forma similar a la descrita para 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etil]amino}-3',4'-bis(pivaloiloxi)-bromhidrato de acetofenona en el ejemplo 1. De este modo se obtuvieron los siguientes derivados de bromhidratos de acetofenona de la fórmula que sigue:

30



10

Nº.	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R¹	Q	p.f. (°C)	
1.	3,4	2,2-dimetilpropilo	fenilacetilo	110-115	
2.	3,5	t-butilo	fenilacetilo	174-176	
3.	3,5	2,2-dimetilpropilo	fenilacetilo	132-134	
4.	3,5	ciclopentilmetilo	fenilacetilo	100-105 (hidrato)	
15	5.	3,5	t-butilo	benzoilo	200-202
6.	3,4	t-butilo	(p-fluorofenil)-acetilo	182-184	

20 Los materiales iniciales derivados de acetofenona XII arriba indicados se obtuvieron por reacción del derivado de 2-bromo-acetofenona apropiado y las amidas N-bencilamino apropiadas.

25 Los siguientes nuevos derivados de 2-bromo-acetofenona se obtuvieron a partir de las acetofenonas correspondientes en forma similar a la descrita para la 2-bromo-3',4'-bis(pivaloiloxi)acetofenona en el ejemplo 1:

30 2-bromo-3',5'-bis(ciclopentilacetoxi)acetofenona, aceite, RMN: delta (CDCl₃): 7,8-7,1 (3H, complejo, protones aromáticos); 4,45 (2H, singulete), -COCH₂Br); 2,58 (4H, singulete, CH-CH₂-CO); 2,4-2,1 (18H, complejo, protones anillo ciclopentilo);

2-bromo-3',5'-bis(pivaloiloxi)acetofenona, p.f. 112-114°C;

2-bromo-3',5'-bis(3,3-dimetilbutiriloxi)acetofenona, p.f. 37-39°C;

2-bromo-3',4'-bis(3,3-dimetilbutiriloxi)acetofenona, aceite,
RMN: delta (CDCl₃): 8,0-7,1 (3H, complejo, protones aromáti-
cos); 4,42 (2H, singulete, -COCH₂Br); 2,46 (4H, singulete,
-C-CH₂-); 1,15 (18H, singulete, -C-CH₃).

Las siguientes nuevas N-bencilaminoamidas necesarias
como materiales iniciales se obtuvieron en forma similar a la
descrita para la N-[2-(bencilamino)etil]-2-fenilacetamida en
el ejemplo 1:

N-[2-(bencilamino)etil]-2-benzamida, p.f. 54-56°C, a partir
de benzoato de etilo;

N-[2-(bencilamino)etil]-2-(p-fluorofenil)acetamida, p.f.
194-195° (hidrocloruro), a partir de fenilacetato.

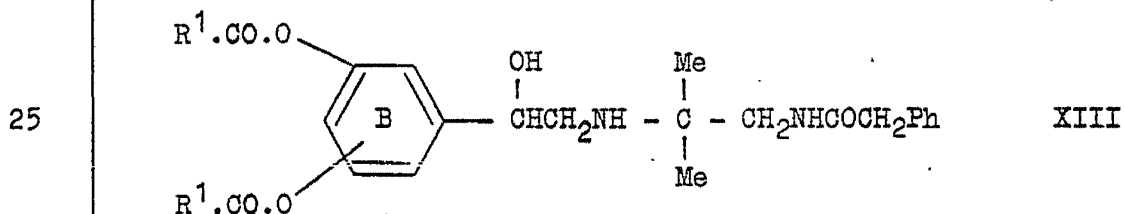
Ejemplo 4

Se agregó N-[2-(bencilamino)etil]-2-fenilacetamida
(1,07 g) a una solución de 2-bromo-3'-pivaloiloximetil-4'-pi-
valoiloxiacetofenona (0,83 g) en dioxano (25 ml). Se agitó la
solución a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se
calentó a 80°C durante 5 minutos. Después de diluirla con
éter (150 ml) se lavó la solución sucesivamente con una solu-
ción de carbonato de sodio al 10 %, agua y salmuera saturada.
Se deshidrató la solución etérea (MgSO₄), se filtró y se evapo-
ró para obtener 2-[N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]-
3'-pivaloiloxi-metil-4'-pivaloiloxi-acetofenona cruda en forma
de un residuo oleoso, el que se disolvió en metanol (25 ml).
Se agregó borohidrato (150 mg) en porciones a la solución meta-
nólica enfriada a -10°C. Se agitó la mezcla durante una hora
y luego se aciduló a un pH de 4 a 5 mediante el agregado de

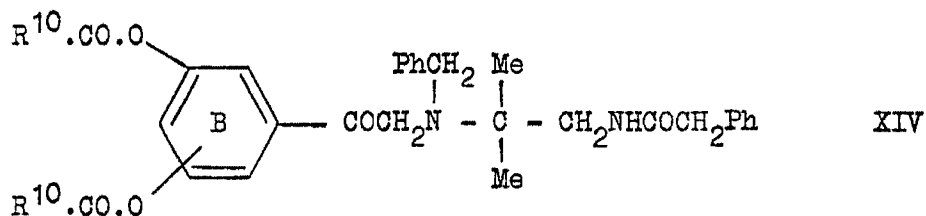
ácido acético glacial. Se eliminó el metanol por evaporación y el residuo se suspendió en agua (50 ml) y se basificó a un pH de 9 a 10 mediante el agregado de solución de amonio 2N. Luego se extractó la solución acuosa con éter (3 x 50 ml) y se deshidrataron (MgSO₄) y evaporaron los extractos combinados. Se disolvió el residuo en etanol (50 ml) y se hidrogenó la solución en presencia de paladio-carbono al 10 % (50 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez separado el catalizador, se evaporó la solución para obtener 1-[3-pivaloiloximetil-4-pivaloiloxifenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]etanol en forma de aceite. Se disolvió el aceite en la cantidad mínima de acetato de isopropilo y se aciduló la solución a un pH de 4 a 5 mediante el agregado, gota a gota, de ácido metanosulfónico. Se obtuvo así la sal ácida metanosulfónica de 1-[3-pivaloiloximetil-4-pivaloiloxifenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]etanol en un rendimiento del 24 %, en forma de goma, la que se cristalizó a partir de acetato de isopropilo, con un p.f. de 105-107°C.

Ejemplo 5

Empleando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes diésteres de la fórmula:



en rendimientos del 45 al 60 % (como sus sales bromhídricas) mediante la reducción de los derivados de acetofenona correspondientes de la siguiente fórmula:



5

con un exceso de borohidruro de sodio, seguido por hidrogenación catalítica en presencia de una cantidad estequiométrica de bromuro de bencilo para producir la sal de ácido bromhídrico in situ:

10

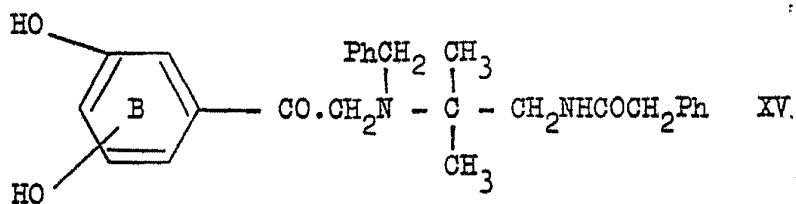
Compuesto N°	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R ¹⁰	p.f. (°C)
1	3,4	i-Pr	espuma [≠]
2	3,4	1-etilpropilo	70-75
15	3,4	t-Bu	134-136
4	3,4	2,2-dimetilpropilo	105-111
5	3,4	1-(2-metilpropil)-3-metilbutilo	79-82
6	3,4	1-metil-2,2-dimetilpropilo	109-110
20	3,4	Ph	113-117 (descomp.)
8	3,4	4-MeO-Ph	168-170
9	3,4	i-Bu	80-85
10	3,5	t-Bu	173-175
11	3,5	1-metil-2,2-dimetilpropilo	150-152
25	3,5	4-MeO-Ph	140-145
12	3,5	ciclopentilmetilo	160-162
13	3,5	2,2-dimetilpropilo	124-127
14	3,5	i-Pr	106-110

30

5 ²⁸ Aislado en forma de espuma, con RMN: delta (DMSO) 7,4-7,1 (8H, complejo, protones aromáticos); 5,0 (1H, complejo, CH. OH); 3,6-3,0 (6H, complejo, CH₂NH y CH₂CONH); 3,0-2,6 (2H, complejo, >CHCO); 1,26, 1,20 (18H, dos singuletes, (CH₃)₂CH y -NHC(CH₃)₂-).

Las cetonas iniciales necesarias de la fórmula XIV pueden obtenerse por acilación del derivado de fenol apropiado de la siguiente fórmula:

10



15

como su trifluoracetato, por reacción con el cloruro o bromuro de acilo apropiado de la fórmula R¹⁰.CO.Cl ó R¹⁰.CO.Br, en ácido trifluoroacético, primero a la temperatura ambiente durante 5 minutos y luego bajo reflujo durante 45 minutos.

20

Los materiales fenólicos iniciales de fórmula XV pueden obtenerse en forma similar a la descrita para los materiales de partida análogos en el ejemplo 6 a continuación descrito, pero a partir de 3',4'- ó 3',5'-diacetoxi-2-bromoacetofenona y N-(2-bencilamino-2-metilpropil)-2-fenilacetamida.

25

El último material de partida puede obtenerse de forma similar a la descrita en el ejemplo 1 para N-[2-(bencilamino)etil]-2-fenilacetamido, pero a partir de N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenilacetamida, a su vez obtenida como sigue:

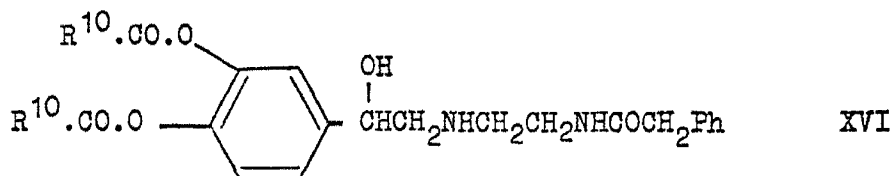
30

Se agregó una solución de 1,1-dimetiletlenodiamina (8,8 g) en éter (250 ml) durante 2 horas a una solución en agitación de cloruro de fenilacetilo (15,4 g) en éter (250 ml).

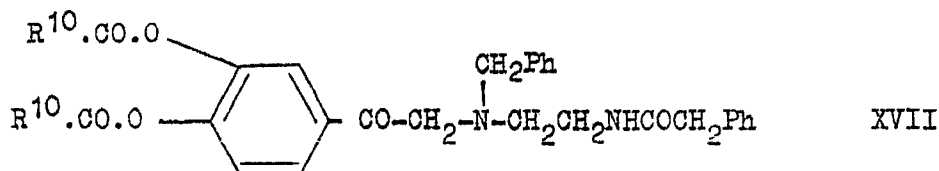
Se continuó agitando la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el sólido por filtración y se disolvió en agua tibia (150 ml). Luego se filtró la solución obtenida. El filtrado se basificó mediante el agregado de un exceso de solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) y luego se extractó con cloroformo (3 x 250 ml). Se deshidrataron los extractos ($MgSO_4$) y se evaporaron para producir un aceite que se cristalizó mediante el agregado de una mezcla de éter y petróleo 1:1 v/v (60-80°C) para obtener N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenilacetamida (13,1 g); p.f. 68-71°C (después de recristalización a partir de etanol acuoso).

Ejemplo 6

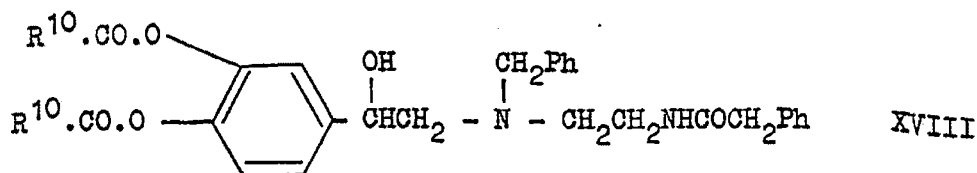
Usando un proceso similar al descrito en el ejemplo 2, se obtienen los siguientes diésteres de fórmula:



20 en un rendimiento del 30-65 %, como sus sales bromhídricas, mediante la reducción del derivado de acetofenona correspondiente de la siguiente fórmula:



con un exceso de borchidruro de sodio para obtener un alcohol de la siguiente fórmula:



5 el que luego se hidrogenolizó en presencia de bromuro de ben-
cilo para obtener la sal de ácido bromhídrico in situ:

Compuesto Nº	R ¹⁰	p.f. (°C)
1	n-Pr	102-104
2	i-Pr	116-117
3	heptilo	aceite (a)
4	i-Bu	124-128
5	1-etilpropilo	102-105
6	1-(2-metilpropil)-3-metilbutilo	98-105
7	1-metil-2,2-dimetilpropilo	111-114
8	1-etil-2,2-dimetilpropilo	aceite (b)
9	1,1-dietilpropilo	espuma (c)
10	Ph	aceite (d)
11	4-Me-Ph	espuma (e)
12	4-MeO-Ph	aceite (f)

Notas

- (a) aislado como aceite: RMN delga: 9,0-8,5 (2H, ancho, NH₂⁺);
8,32 (1H, ancho, NHCO); 7,5-7,1 (8H, singulete, protones
aromáticos); 5,0 (1H, doblete, CHOH); 3,6-2,8 (complejo,
CH₂NH y CH₂CONH); 2,5 (4H, multiplete, CH₃(CH₂)₅CH₂CO);
1,8-1,0 (20H, complejo, CH₃(CH₂)₅CH₂CO); 0,88 (6H, triple-
te ancho, CH₃(CH₂)₅CH₂CO);
- (b) aislado como aceite: RMN delta 9,0-8,5 (2H, ancho, NH₂⁺);
8,3 (1H, ancho, NHCO); 7,6-7,0 (8H, complejo, protones aro

- máticos); 5,05 (1H, doblete, CHOH); 3,6-2,7 (6H, complejo, CH_2NH y CH_2CONH); 2,26 [2H, triplete (J 7 c/s), CH-CO]; 1,65 [4H, triplete (J 7 c/s), $\text{CH}_2\text{-CH-CO}$]; 1,04 (18H, singulete, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 0,9 (6H, triplete, CH_3CH_2);
- 5 (c) aislado como espuma: RMN delta: 8,9-8,5 (2H, complejo NH_2^+); 8,35 (1H, complejo, NHCO); 7,4-7,1 (8H, complejo, protones aromáticos); 5,0 (1H, doblete, CHOH); 3,6-2,8 (8H, complejo, CH_2NH y CH_2CONH); 1,85-1,20 [12H, complejo, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{C.CO}$]; 1,1-0,5 [18H, complejo, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{C.CO}$];
- 10 (d) aislado como aceite: RMN delta: 9,0-8,6 (2H, ancho NH_2^+); 8,4 (1H, ancho, NHCO); 8,1-7,1 (18H, complejo, protones aromáticos); 5,1 (1H, doblete, CHOH); 3,6-2,9 (complejo, CH_2NH y CH_2CONH);
- 15 (e) aislado como espuma: RMN delta: 9,0-8,5 (2H, ancho NH_2^+); 8,38 (1H, ancho, NHCO); 8,0-7,0 (16H, complejo, protones aromáticos); 5,06 (1H, doblete, CHOH); 3,6-2,8 (8H, complejo, CH_2NH y CH_2CONH); 2,34 (6H, singulete, 4- CH_3 -Ph);
- 20 (f) aislado como aceite: RMN delta: 8,35 (1H, ancho, NHCO); 8,0-6,8 (16H, complejo, protones aromáticos); 5,2 (1H, doblete, CH.OH); 3,8 (6H, singulete, 4- $\text{CH}_3\text{O-Ph}$); 3,7-2,9 (8H, complejo, CH_2NH y CH_2CONH).

Los materiales iniciales necesarios de cetona de la fórmula XVII se obtuvieron en forma similar a los de la fórmula XIV en el ejemplo 5, por acilación de 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etil]amino}-3',4'-bromhidrato de dihidroxiacetofenona, ya sea usando el haluro de acilo apropiado en una solución de ácido trifluoroacético (Método A, descrito en el ejemplo 5), o una mezcla de cloruro de acilo, el ácido alcanóico o aróico correspondiente, y cloruro de hidrógeno (Método B).

30 El Método B se ilustra por la siguiente preparación

del intermedio para el compuesto 1:

Se saturó a la temperatura ambiente con clorhidrato gaseoso durante 3 minutos una mezcla de 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etil]amino}-3',4'-dihidroxi-bromhidrato de acetofenona (1,0 g) y ácido butírico (6 ml). Luego se agregó cloruro de butirilo (6 ml) y se agitó la mezcla a 90-95°C durante una hora y media, dando una solución transparente después de unos 5 minutos. Luego se concentró la solución a la mitad del volumen por evaporación a presión reducida, y el residuo se diluyó con éter (25 ml) para obtener 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etil]amino}-3',4'-bis(butiriloxi)-clorhidrato de acetofenona en forma de precipitado sólido (0,65 g); p.f. 115-117°C.

Usando cualquiera de estos métodos con los haluros de acilo apropiados, se obtuvieron los siguientes derivados de cetona de la fórmula XVII en rendimientos del 35 al 75 % como su sal de trifluoroacetato (método A) o sal de clorhidrato (método B):

Intermedio para compuesto N°	R ¹⁰	Método de acilación	p.f. (°C)
2	i-Pr	B	115-117
3	heptilo	A	aceite(a)
4	i-Bu	B	espuma(b)
5	1-etilpropilo	A	aceite(c)
6	1-(2-metilpropilo)-3-metilbutilo	A	espuma(d)
7	1-metil-2,2-dimetilpropilo	A	aceite(e)
8	1-etil-2,2-dimetilpropilo	A	aceite(f)
9	1,1-dietilpropilo	A	aceite(g)

Intermedio para compuesto N ^o	R ¹⁰	Método de acilación	p.f. (°C)
10	Ph	A	173-176
11	4-Me-Ph	A	155-160
12	4-MeO-Ph	A	149-154

Notas

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- (a) aislado como aceite: RMN delta: 8,55 (1H, ancho, NHCO); 8,0-7,0 (8H, complejo, protones aromáticos); 5,05 (2H, ancho); 4,4 (2H, ancho); 3,8-3,0 (complejo, CH₂ y CH₂NH); 2,5 [4H, multiplete, CH₃(CH₂)₅CH₂CO]; 1,8-1,0 [2OH, complejo CH₃(CH₂)₅CH₂CO]; 0,85 [6H, triplete, CH₃(CH₂)₅CH₂CO];
- (b) aislado como espuma de pureza satisfactoria, según análisis espectroscópico infrarrojo y cromatografía de capas finas;
- (c) aislado como aceite: RMN delta: 8,45 (1H, triplete ancho, NHCO); 8,0-7,1 (8H, complejo, protones aromáticos); 4,95 (2H, singulete); 4,36 (2H, singulete); 3,8-3,0 (complejo, CH₂CO y CH₂NH); 2,5 (DMSO + 2H, complejo, >CHCO); 1,65 [8H, cuartete, (CH₃CH₂)₂CHCO]; 0,98 [12H, triplete, (CH₃CH₂)₂CHCO];
- (d) aislado como espuma: RMN delta: 8,5 (1H, ancho, NHCO); 8,0-7,0 (8H, complejo, protones aromáticos); 4,95 (2H, singulete); 4,38 (2H, singulete); 4,2-3,0 (complejo, CH₂NH y CH₂CO); 2,4-1,7 (DMSO + éster >CH) (24H, multiplete, CH₃);
- (e) aislado como aceite: RMN delta: 9,50 (1H, ancho, NH); 8,50 (1H, ancho, NHCO); 8,0-7,0 (8H, complejo, protones aromáticos); 5,05 (2H, singulete, PhCH₂N); 4,40 (2H, singulete,

COCH₂N); 3,6-3,0 (complejo, NCH₂CH₂NH); 2,5 [complejo, -CH(CH₃)CO-]; 1,15 (6H, doblete, -CH(CH₃)CO-;

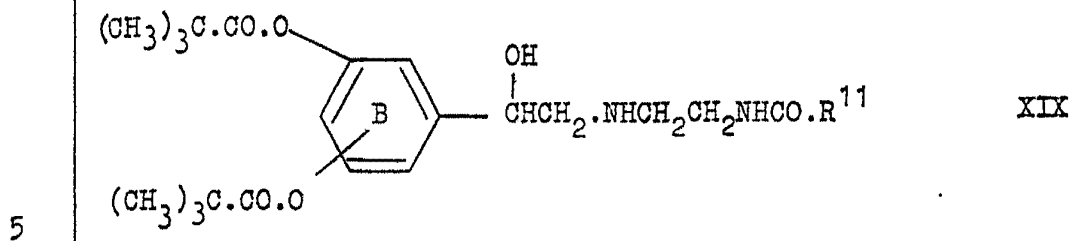
(f) aislado como aceite: RMN delta: 8,50 (1H, ancho, NHCO); 8,0-7,0; (8H, complejo, protones aromáticos); 5,05 (2H, singulete, PhCH₂N); 4,40 (2H, singulete, COCH₂N); 3,6-3,0 (complejo, NCH₂CH₂NH); 2,3 [2H, triplete, CH₃CH₂.CH(CH₃)₂.CO]; 2,0-1,2 [complejo, CH₃CH₂.CH(CH₃)₂.CO]; 1,04 y 0,9 [24H, singulete y triplete, CH₃CH₂.CH(CH₃)₂.CO];

(g) aislado como un aceite de pureza satisfactoria en análisis espectroscópico infrarrojo y cromatografía de capas finas.

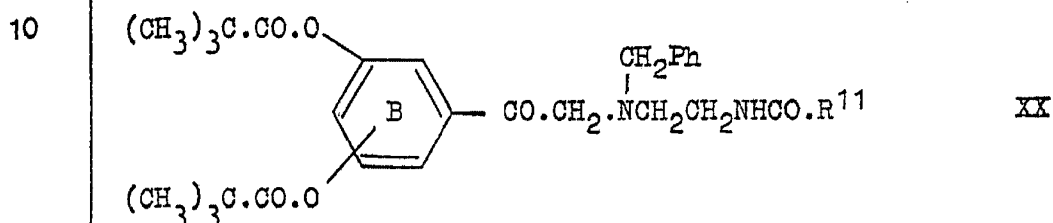
El material fenólico inicial se preparó como sigue:
Se hizo reaccionar 3',4'-bis(acetoxi)-2-bromoacetofenona con N-[2-(bencilamino)etil]-2-fenilacetamida empleando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 para el derivado de pivaloiloxi análogo, para obtener 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)-etil]amino}-3',4'-bis(acetoxiacetofenona, la que fué aislada como su base libre y convertida en su sal clorhídrica con clorhidrato etéreo para obtener un sólido; p.f. 140-145°C. Esta sal clorhídrica se disolvió en metanol (5 ml) que contenía 2 % v/v de ácido bromhídrico, se calentó la solución bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriarla a la temperatura ambiente, se diluyó la solución con éter (100 ml) y se almacenó a 0-5°C para obtener 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)-etil]amino}-3',4'-bromhidrato de dihidroxiacetofenona en forma de sólido blanco, en un rendimiento del 98 %; p.f. 175-177°C (después de recristalización a partir de metanol/éter).

Ejemplo 7

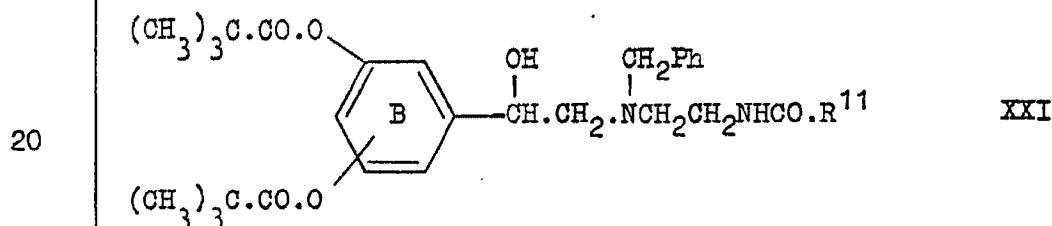
Empleando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, se obtuvieron los ésteres de la siguiente fórmula:



(como sus sales bromhídricas) en rendimientos del 30-85 %, por reducción de los derivados de acetofenona correspondientes de la fórmula:



15 con un exceso de borohidruro de sodio para dar un alcohol de la siguiente fórmula:



el que luego se hidrogenolizó en presencia de bromuro de bencilo para obtener la sal de ácido bromhídrico in situ:

25

Compues- to N ^o	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R ¹¹	p.f. (°C)
1	3,4	4-Cl-Ph	102-104
2	3,4	4-MeO-Ph	espuma (a)
30	3,4	4-F-Ph.CH ₂	174-175

Compues- to N°	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R ¹¹	p.f. (°C)
4	3,4	4-MeO-Ph.CH ₂	105-108
5	3,4	4-Cl-Ph.CH ₂	156-158
6	3,4	Ph.CHMe	79-86
7	3,4	Ph.O.CH ₂	162-165
8	3,4	3-CF ₃ -Ph.O.CH ₂	80-81
9	3,4	Ph	166-169
10	3,5	4-MeO-Ph.CH ₂	aceite(b)

Notas

(a) aislado como espuma: RMN delta (CDCl₃): 8,1 (1H, ancho, NHCO); 8,0-6,6 (7H, complejo, protones aromáticos); 5,3 (1H, ancho, CHOH); 3,7 (3H, singulete, 4-CH₃O-Ph); 3,8-2,9 (complejo, CH₂NH); 1,28 [18H, singulete, (CH₃)₃C];

(b) aislado como aceite: RMN delta (CDCl₃): 9,1-8,5 (2H, ancho, + NH₂); 8,4 (1H, singulete ancho, NHCO); 7,5-6,6 (7H, complejo, protones aromáticos); 3,7 (3H, singulete, 4-CH₃O-Ph); 3,9-2,7 (complejo, CH₂NH y CH₂CONH); 1,28 [18H, singulete, (CH₃)₃C].

El derivado de acetofenona inicial de la fórmula XX tenía las siguientes propiedades (como sus sales de bromhidrato):

Intermedio para Com- puesto N°	Posición de los sutitu- yentes (anillo B)	R ¹¹	p.f. (°C)
1	3,4	4-Cl-Ph	210-212
2	3,4	4-MeO-Ph	210-211
30	3,4	4-F-Ph.CH ₂	182-184

	Intermedio para Compuesto N°	Posición de los sustituyentes (anillo B)	R ¹¹	p.f. (°C)
	4	3,4	4-MeO-Ph.CH ₂	sólido pegajoso(a)
5	5	3,4	4-Cl-Ph.CH ₂	175-178
	6	3,4	Ph.CHMe	168-170
	7	3,4	Ph.O.CH ₂	espuma(b)
	8	3,4	3-CF ₃ -Ph.O.CH ₂	148-150
	9	3,4	Ph	200-201
10	10	3,5	4-MeO-Ph.CH ₂	123-126

Notas

(a) aislado como sólido pegajoso: RMN delta: 8,65 (H, ancho, NHCO); 8,1-6,8 (7H, complejo, protones aromáticos); 5,2 (2H, singulete, PhCH₂N); 4,5 (2H, singulete, N.CO.CH₂); 3,7 (3H, singulete, OCH₃); 3,9-3,1 (complejo); 1,3 [18H singulete, (CH₃)₃C];

(b) aislado como espuma: RMN delta: 8,35 (1H, ancho, NHCO); 8,0-6,7 (8H, complejo, protones aromáticos); 5,15 (2H, singulete, PhCH₂N); 4,65 (2H, singulete, PhOCH₂); 4,35 (2H, singulete, N.CO.CH₂); 4,0-3,0 (complejo, NCH₂CH₂NH); 1,28 [18H, singulete (CH₃)₃C].

Los derivados de acetofenona de la fórmula XX se obtuvieron en rendimientos de 25-55 % empleando un método análogo al usado para el 2-[N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etil]amino]-3',4'-bis(pivaloiloxi)bromhidrato de acetofenona en el ejemplo 1, mediante la reacción de 2-bromo-3',4'- ó 3',5'-bis(pivaloiloxi)-acetofenona con la N-bencil-N¹-aciletilenodiamina de la siguiente fórmula:



Estos derivados de etilenodiamina se obtuvieron en forma análogo-

ga a la descrita en el ejemplo 1 para N-bencil-N¹-(fenilacetil)etilenodiamina y tenían las siguientes propiedades (sales clorhídricas):

	Material inicial para compuesto Nº	R ¹¹	p.f. (°C)
5	1	4-Cl-Ph	234-236
	2	4-MeO-Ph	198-200
	3	4-F-Ph.CH ₂	194-195
10	4, 10	4-MeO-Ph.CH ₂	196-197
	5	4-Cl-Ph.CH ₂	54-55 [#]
	6	Ph.CHMe	jarabe (a)
	7	Ph.O.CH ₂	182-184
	8	3-CF ₃ -Ph.O.CH ₂	147-149
15	9	Ph	54-56 [#]

[#] p.f. de la base libre;

(a) aislado como jarabe: RMN (base libre) delta: 7,5-7,0 (10H, complejo, protones aromáticos); 5,95 (1H, ancho, NHCO); 3,65 (2H, singulete, PhCH₂N); 3,55 (1H, multiplete, CHCH₃); 3,25 (2H, multiplete, CH₂NHCO); 2,63 (2H, triplete, PhCH₂NHCH₂); 1,6 (1H, PhCH₂NH); 1,48 (3H, doblete, CHCH₃).

Ejemplo 8

De modo similar al ejemplo 2, se obtuvieron 1- \int 3,4-bis(pivaloiloxi)-2-clorofenil \int -2- \int 2-(2-fenilacetamido)etilamino \int bromhidrato de etanol y 1- \int 3,4-bis(isovaleriloxi)-2-clorofenil \int -2- \int 2-(2-fenilacetamido)etilamino \int bromhidrato de etanol en forma de sólidos, en rendimientos del 56 % y 41% y con puntos de fusión de 139-142°C y 128-131°C, respectivamente, a partir de 2-{N-bencil-N \int 2-(2-fenilacetamido)etil \int amino}-2'-cloro-3',4'-bis(pivaloiloxi)- ó 3',4'-bis(isovaleriloxi)

trifluoroacetato de acetofenona.

Los trifluoroacetatos iniciales necesarios se obtuvieron en forma de sólidos oleosos en rendimiento del 70 % al 85 % (cuyos sólidos fueron apropiados para usarse sin purificación en el proceso precedente) por reacción de 2-{N-bencil-N [2-fenilacetamido)etil]amino}-2'-cloro-3',4'-dihidroxi-bromhidrato de acetofenona con cloruro de pivaloilo o isovalerilo en ácido trifluoracético, en forma análoga al ejemplo 5.

El derivado de 2'-cloro-3',4'-dihidroxi acetofenona se obtuvo como sigue:

Se destiló una solución etérea de diazometano directamente a una mezcla de 3,4-bis(benciloxi)-2-cloruro de clorobenzoilo (24,0 g) en éter (200 ml) mantenida a -25°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó a dicha temperatura durante 4 horas. Luego se agregó cuidadosamente una solución etérea de ácido bromhídrico (aproximadamente 150 ml) a la mezcla de reacción hasta que cesó la evolución de nitrógeno. Se le agregó luego gel de sílice cromatográfico (125 g) y se evaporó la mezcla. Se agregó el residuo a la parte superior de una columna de gel de sílice cromatográfico seco (900 g) (previamente desactivada por el agregado de 10 % v/p agua y luego equilibrada con 10 % v/p de una solución del 5 % v/v de acetato de etilo en tolueno). Luego se reveló la columna por elución fraccional, primero con la misma mezcla solvente (1,1 litro), y luego con acetato de etilo (1,5 litros). La evaporación de las fracciones apropiadas de acetato de etilo (observadas por cromatografía de capas finas) dió 2-bromo-3',4'-bis(benciloxi)-2'-cloroacetofenona en forma de sólido (28,1 g); p.f. 94-96°C.

La solución etérea de diazometano se obtuvo usando

un procedimiento standard, agregando una solución de N-metil-N-nitroso toluenosulfonamida (45,0 g) en éter (300 ml), gota a gota, a una solución en agitación de hidróxido de potasio (12,9 g) en agua (21 ml), manteniéndose la temperatura de reacción entre 50° y 55°C y la velocidad de adición para compensar la pérdida por destilación de diazometano etéreo.

El cloruro de benzoilo original se obtuvo en rendimiento del 90 % a partir de (2-cloro-3,4-bis(benciloxi)ácido benzoico por reacción con cloruro de tionilo por un método convencional; p.f. 124-126°C. El 2-cloro-3,4-bis(benciloxi)ácido benzoico se obtuvo un rendimiento del 80 % en forma de sólido, p.f. 159-162°C, por oxidación de 2-cloro-3,4-bis(benzoiloxi)benzaldehído con trióxido de cromo en solución de ácido sulfúrico (reactivo de Jones).

Se agitó una mezcla de 2-bromo-3',4'-bis(benciloxi)-2-cloroacetofenona (2,95 g) y N-(2-bencilamino)etil-2-fenilacetamida (3,7 g) en dioxano (20 ml) a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter seco (200 ml) y se separó el precipitado, N-(2-(bencilamino)etil)-2-bromhidrato de fenilacetamida, por filtración. Se lavó el filtrado con agua (3 x 50 ml) y luego con salmuera (100 ml), se deshidrató (MgSO₄), se filtró, y se le agregó una nueva solución de ácido bromhídrico en éter hasta que el pH se tornara apenas ácido. Se almacenó la mezcla durante 16 horas a 0-5°C, y el sólido oleoso que se formó se trituroó con una mezcla de etanol y éter para obtener 2-{N-bencil-N-(2-(fenilacetamido)etil)amino}-2'-cloro-3',4'-bis-(benciloxi)bromhidrato de acetofenona (4,2 g); p.f. 162-164°C.

Se agitó este bromhidrato (0,6 g) durante 4 horas a temperatura ambiente con una solución de ácido bromhídrico en

ácido acético (48 % p/v; 3 ml) para obtener una solución. Se evaporó esta solución y se trituró el residuo con una mezcla de éter y etanol para obtener 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenilacetamido)etil]amino}-2'-cloro-3',4'-dihidroxi-bromhidrato de acetofenona (0,45 g); p.f. 196-197°C.

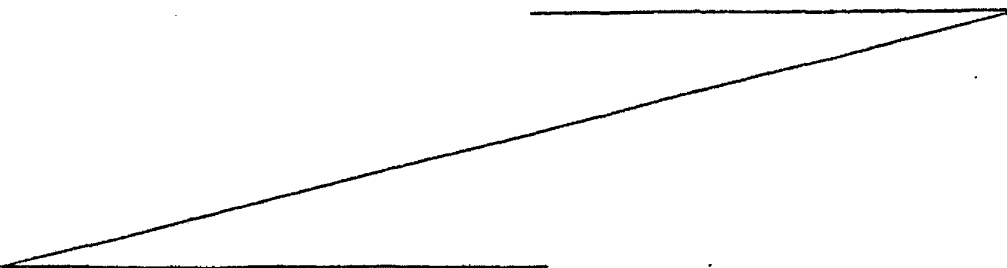
Ejemplo 9

Empleando un proceso similar al descrito en el ejemplo 7, se obtuvo 1-[3,5-bis-(pivaloiloxi)fenil]-2-[2-(2-fenoxiacetamido)etilamino]bromhidrato de etanol en forma de sólido, p.f. 93-95°C, en un rendimiento del 68 %, por reducción de 2-{N-bencil-N-[2-(2-fenoxiacetamido)etil]amino}-3',5'-bis(pivaloiloxi)bromhidrato de acetofenona (A) con un exceso de borohidruro de sodio, para dar el alcohol correspondiente de la fórmula XXI in situ, el que luego fué hidrogenolizado en presencia de bromuro de bencilo.

El bromhidrato de acetofenona (A) se obtuvo en forma de sólido, p.f. 90-110°C, con un espectro RMN satisfactorio y un rendimiento del 43 %, por reacción de 3',5'-bis(pivaloiloxi)-2-bromoacetofenona con N-[2-(bencilamino)etil]-2-fenoxiacetamida en forma similar a la descrita para el material inicial análogo en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pueden obtenerse los siguientes ésteres de fórmula I ($R^3 = H$; $R^6 = R^7 = CH_3$) en rendimientos de 30-60 %.



Compuesto	R ¹	R ²	A	Z	Q	p.f. (°C)
1	t-Bu	t-BuCO.O	-	H	PhCH ₂ CO	134-136
2	t-Bu	t-BuCO.O	-	H	PhOCH ₂ CO	156-158
3	t-Bu	t-BuCO.O	-	Cl	PhOCH ₂ CO	163-164
4	i-Bu	i-BuCO.O	-	Cl	PhOCH ₂ CO	176-179
5	CH ₃	CH ₃ CO.O	CH ₂	H	PhCH ₂ CO	aceite (a)
6	i-Bu	i-BuCO.O	CH ₂	H	PhCH ₂ CO	aceite (b)
7	n-Bu	n-BuCO.O	CH ₂	H	PhCH ₂ CO	aceite (c)
8	CH ₃	CH ₃ CO.O	CH ₂	H	PhOCH ₂ CO	aceite (d)

Notas: Los compuestos 1-4 fueron aislados en forma de su bromhidrato. Los compuestos 5-8 fueron aislados como las bases libres, que tenían las siguientes propiedades características:

(a) RMN δ (CDCl₃): 7,8-6,9 (8H complejo, protones aromáticos), 6,3-5,8 (2H, singlete ancho, CH(OH)CH₂ y CH₂NHC(CH₃)₂) 5,0 (3H, singlete ancho, COOCH₂ y CH(OH)CH₂) 3,5 (2H, singlete fuerte, PhCH₂CO), 3,35-3,2 (2H, doblete, (CH₃)₂CCH₂NH), 3,05-2,8 (2H, CH(OH)CH₂NH complejo), 2,25 (3H, singlete fuerte, CH₃COO) 2,0 (3H, singlete fuerte, CH₃COOCH₂) 1,2 (6H, doblete, NHC(CH₃)₂CH₂); y puro por TLC (SiO₂ : 10 ó 20 % v/v etanol/cloroformo);

(b) RMN δ (CDCl₃): 7,5-7,0 (8H, complejo, protones aromáticos); 6,8-6,6 (2H, singlete ancho, CH(OH)CH₂ y CH₂NHC(CH₃)₂); 5,0 (3H, singlete ancho, CO₂CH₂ y CH(OH)CH₂); 3,5 (2H, singlete fuerte, PhCH₂CO); 3,4 (2H, doblete ancho, (CH₃)₂C·CH₂NH); 3,2-2,8 (2H, complejo, CH(OH)CH₂NH); 2,3 (2H, doblete, CH₂CO₂); 2,1 (2H, doblete, CH₂CO₂CH₂); 1,2 (6H, doblete, NHC(CH₃)₂CH₂); 1,1-0,8 (12H, 2 dobletes, (CH₃)₂·CH); y puro por TLC [sistemas como en (a)]₇;

(c) RMN δ (CDCl_3): 7,5-7,0 (8H, complejo, protones aromáticos); 6,4-6,1 (2H, singlete ancho, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$); 5,0 (3H, singlete ancho, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$); 3,6 (2H, singlete ancho, PhCH_2CO); 3,4 (2H, doblete ancho, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3,2-2,8 (2H, complejo, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}$); 2,6 (2H, triplete, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2$); 2,2 (2H, triplete, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$); 1,8-1,2 (8H, complejo, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$); 1,2 (6H, doblete, $\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$); 1,1-0,8 (6H tripletes superpuestos, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2$); y puro por TLC $\left[\text{sistema como en (a)} \right]$;

(d) RMN δ (CDCl_3): 7,9-6,8 (8H, complejo, protones aromáticos); 6,2-5,6 (2H, singlete ancho, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ y $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$); 5,0, (2H, singlete fuerte, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,5, (2H, singlete fuerte, PhOCH_2CO); 3,6-3,4 (2H, doblete ancho, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3,3-2,8 (2H, complejo, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}$); 2,25 (3H, singlete fuerte, CH_3CO_2); 2,0 (3H, singlete fuerte, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 1,3 (6H, doblete, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$); y puro por TLC (SiO_2 : 10 a 20 % v/v etanol/cloroformo).

Los materiales de partida de fórmula IV necesarios (U = radical carbonilo) pueden obtenerse por reacción de la bromoacetofenona adecuada de fórmula VI y del derivado amínico de fórmula VII usando un procedimiento similar a los descritos en los ejemplos anteriores.

Los siguientes nuevos derivados de bromoacetofenona de fórmula VI (U = radical carbonilo) se obtienen como sigue:

1. 3'-valeriloximetil-4'-valeriloxi-2-bromoacetofenona (para el compuesto 7).

Se añaden 2 g de hidruro sódico en porciones a 150 ml de ácido valérico agitado, en un periodo de 15 minutos. Se añaden luego 40 g de 3-acetoximetil-4-acetoxi-acetofenona y la mezcla se calienta a 160°C y se mantiene a esta temperatura

con agitación durante 15 horas. La mezcla se concentra luego por destilación bajo presión reducida, mientras se mantiene la temperatura a 160°C. El residuo gomoso se enfría y disuelve en 500 ml de éter. Esta solución se lava con solución de carbonato sódico al 10 % v/v (3 x 250 ml), agua (2 x 500 ml) y salmuera saturada (250 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar un aceite de color marrón. Este se destila bajo vacío, para dar 3'-valeriloxi-4'-valeriloxi-acetofenona como un líquido viscoso incoloro (16 g, 30 %): RMN δ (CDCl₃): 7,9-7,0 (3H, 1,2,4 modelo de sustitución aromática); 5,0 (2H, singlete fuerte, CO₂CH₂); 2,5 (3H, singlete fuerte, COCH₃); 2,55-2,15 (4H, complejo, CH₃-(CH₂)₂CH₂CO₂ y CH₃(CH₂)₂CH₂CO₂CH₂); 1,8-1,2 (8H, complejo CH₃CH₂CH₂CH₂CO₂O); 1,1-0,8 (6H, tripletes superpuestos, CH₃-(CH₂)₃CO₂).

Se añade gota a gota una solución de 4,2 g de bromo en 20 ml de cloroformo a una solución agitada enfriada de 8,5 g de 3'-valeriloxi-metil-4'-valeriloxiacetofenona (8,5 g) en 100 ml de cloroformo. Durante la adición, la temperatura se mantiene a 0-5°C por adición de pequeñas piezas de dióxido de carbono sólido. La solución se lava luego con solución de carbonato sódico al 10 % v/v (3 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, para dar 6 g (57 %) de 3'-valeriloximetil-4'-valeriloxi-2-bromoacetofenona, que se considera suficientemente pura según IR y TLC (SiO₂ : 50 v/v EtOAc/gasolina (60-80°C)) para usarse sin purificación o caracterización adicional.

2. 3'-isovaleriloximetil-4'-isovaleriloxi-2-bromoacetofenona
(para el compuesto 6).

Este compuesto se obtiene usando un procedimiento análogo al descrito en (1) anteriormente, pero usando ácido isovalérico en lugar de ácido valérico en la primera etapa. El derivado 2-bromoacetofenona se aísla como un aceite que tiene un espectro IR satisfactorio y es puro según TLC (SiO₂ : 50 % v/v EtOAc/gasolina (60-80°C)). La 3'-isovaleriloximetil-4'-isovaleriloxiacetofenona se aísla también como un líquido: RMN δ (CDCl₃) : 7,9-7,0 (3H, 1,2,4 modelo de sustitución aromática); 5,0 (2H, singlete fuerte, CO₂CH₂); 2,5 (3H, singlete fuerte, COCH₃); 2,4 (2H, doblete, CH₂CO₂); 2,1 (2H, doblete CH₂CO₂CH₂); 1,1-0,8 (12H, complejo, (CH₃)₂CH).

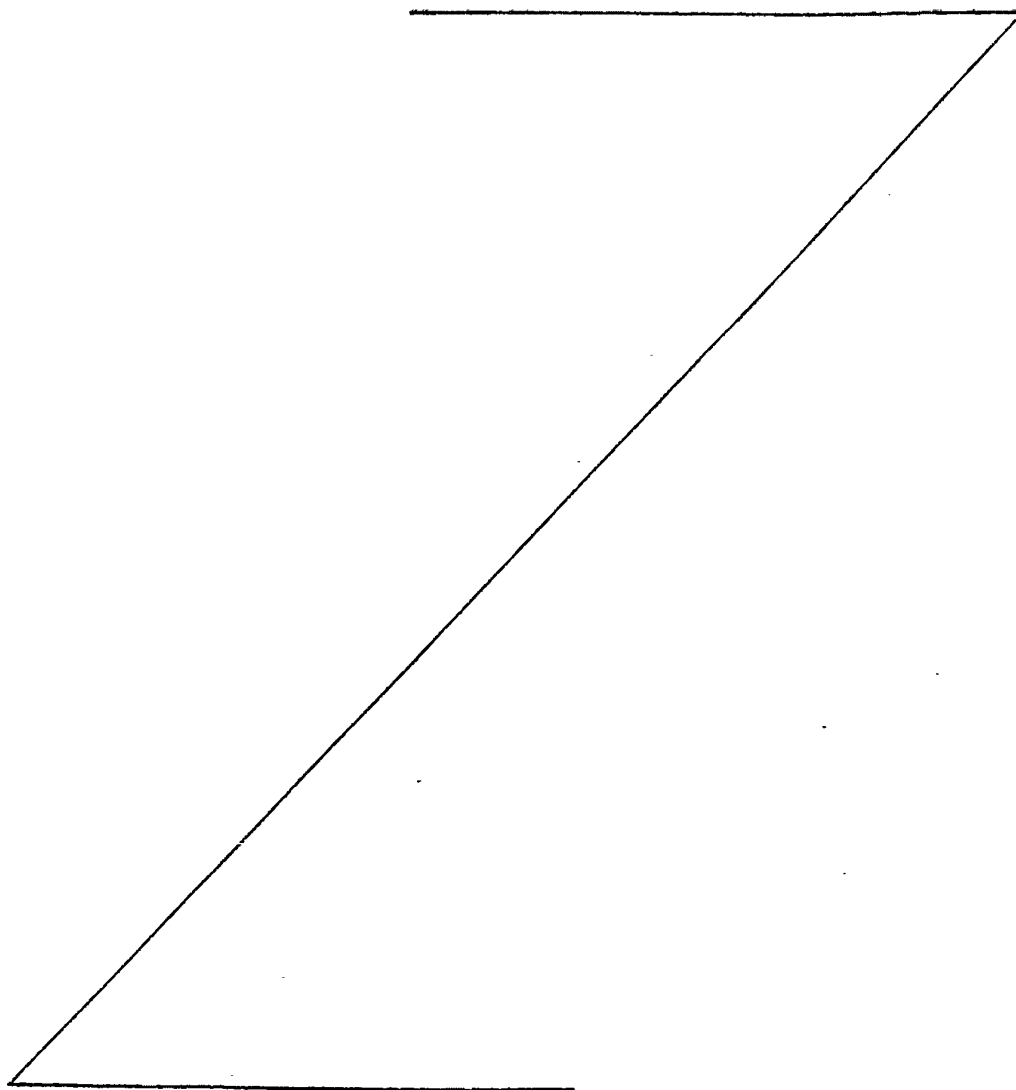
3. 3'-acetoximetil-4'-acetoxi-2-bromoacetofenona (para los compuestos 5 y 8).

Se añaden 108 g de 3'-clorometil-4'-hidroxiacetofenona a una mezcla de 54 g de acetato sódico anhidro, 500 ml de ácido acético glacial y 250 ml de anhídrido acético. La mezcla se calienta a 95°C durante 4 horas, se concentra luego por destilación bajo presión reducida. El residuo gomoso se disuelve en 500 ml de agua y la solución acuosa se extrae con cloroformo (3 x 300 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar un aceite amarillo. Este se destila bajo alto vacío para dar 3'-acetoximetil-4'-acetoxiacetofenona como un líquido viscoso incoloro (108 g), p.e. 143-147°C (0,3 mm), que cristaliza tras enfriar para dar un sólido, p.f. 47-48°C.

Una solución de 7,1 g de bromo en 20 ml de cloroformo se añade gota a gota a una solución agitada de 11 g de 3'-acetoximetil-4'-acetoxiacetofenona en 150 ml de cloroformo a temperatura ambiente. Terminada la adición, la solución se lava con agua (2 x 150 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica

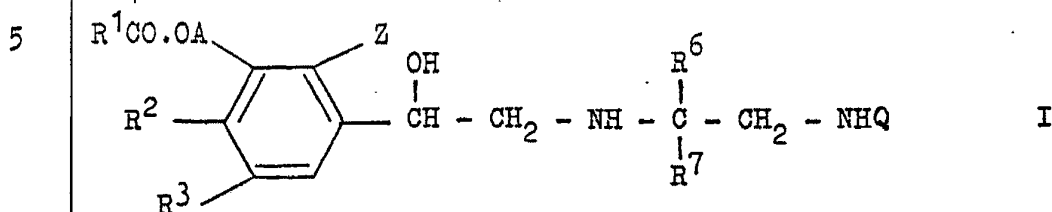
5 se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar 10 g de 3'-acetoximetil-4'-acetoxi-2-bromoacetofenona que resulta ser suficientemente pura según IR y TLC (SiO_2 , 1:1 v/v EtOAc/gasolina (60-80°C)) para usarse sin purificación o caracterización adicional.

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



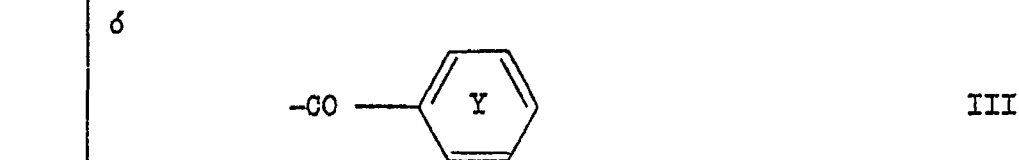
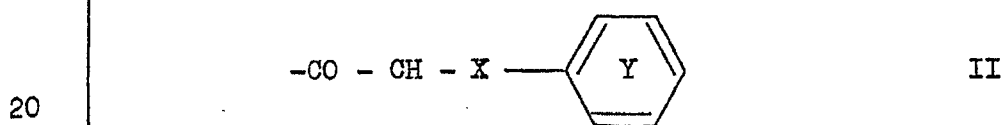
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar ésteres de fenil-etilaminas, de fórmula general:



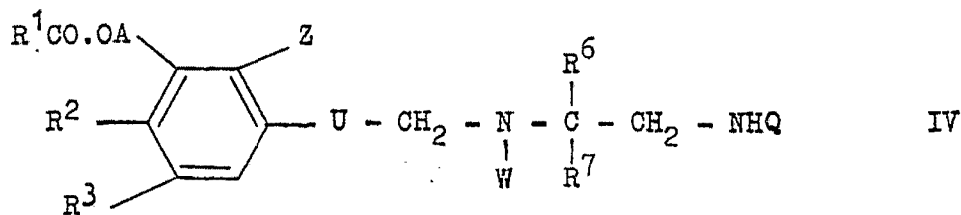
10 en la que R¹ es un radical alquilo C₁₋₁₁ ó un radical (cicloalquilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₅ ó un radical fenilo ó bencilo que opcionalmente lleva un radical metilo o metoxi como sustituyente nuclear; uno de los radicales R² y R³ es hidrógeno y el otro es un radical de fórmula R¹CO.O- en donde R¹ se define como anteriormente; R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o radicales alquilo C₁₋₃; A es un enlace directo o un radical metileno; Z es hidrógeno o cloro; y Q es un radical de fórmula:

15



25 en donde R⁸ es hidrógeno o un radical metilo, X es un enlace directo u oxígeno y el anillo benceno Y lleva opcionalmente un átomo de halógeno, ó un radical trifluormetilo, alquilo C₁₋₃ ó alcoxi C₁₋₃, como sustituyente nuclear; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado por-

30 que comprende reducir un compuesto de fórmula:



5

10

ó una sal de adición de ácido del mismo, en donde U es un radical carbonilo ó un radical hidroximetileno, W es un grupo separable por reducción, tal como un radical bencilo o 4-metilbencilo; y R¹, R², R³, R⁶, R⁷, A, Z y Q se definen como anteriormente; tras lo cual un éster de fórmula I en forma de la base libre se puede convertir a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptable.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de partida de fórmula IV, R¹ es un radical alquilo C₁₋₁₁, (cicloalquil-C₃₋₆)-alquilo C₁₋₅ o bencilo; Z es hidrógeno; y Q es un radical de fórmula (II); y los restantes símbolos se definen como anteriormente.

20

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reducción se efectúa por hidrogenación catalítica usando hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, en un diluyente o disolvente, y a una presión de hidrógeno de hasta 5 kg/cm².

25

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el compuesto de partida de fórmula IV, R¹ es isopropilo, t-butilo, isobutilo o (ciclopentil)metilo; R³ es hidrógeno; R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno o radicales metilo; A es un enlace directo; y Q es un radical fenilacetilo, fenoxiacetilo ó 2-(fenil)propionilo.

30

5ª.- Procedimiento para preparar ésteres de fenil-

etilaminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 43 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid

16 OCT. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GOMEZ ACEBO Y ROSERO
P. P. Fianza J. Suarez Diaz

