



ESPAÑA

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**

ES

11

21

NUMERO

467.069

10

A 1

22

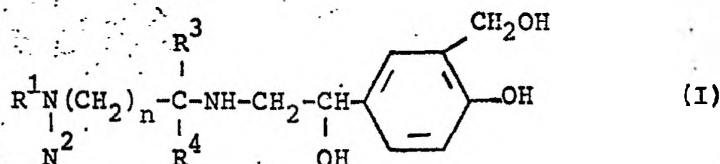
FECHA DE PRESENTACION

16-2-1978

<b>30</b> PRIORIDADES.		
<b>31</b> NUMERO 4929/76 35182/76	<b>32</b> FECHA 9.2.76 24.8.76	<b>33</b> PAIS Gran Bretaña " "
<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL G7C	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
<b>54</b> TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,3-BENCENODIMETANOL. (Como divisional de la solicitud de patente No 455.741 del 8-Febrero-1.977)		
<b>71</b> SOLICITANTE (S) ALLEN & HANBURYS LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Three Colts Lane - Bethnal Green - London E2 6LA - Inglaterra		
<b>72</b> INVENTOR (ES) Ian Collins y Philip David Wicks, británicos, los cuales han cedido sus derechos a la Cia. solicitante.		
<b>73</b> TITULAR (ES)		
<b>74</b> REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

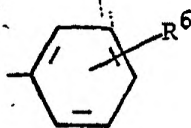
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que  
ejercen una acción estimulante sobre los  $\beta$ -adrenorrecepto-  
res y a prodecimientos para su producción así como a composi-  
ciones farmacéuticas que los contienen y a métodos de trata-  
5 miento utilizándolos.

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos  
estimulantes de los  $\beta_2$ -adrenorreceptores de fórmula general  
(I):



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

$\text{R}^2$  representa un grupo arilo de fórmula:



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

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  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 metilendioxifenilo;  $R^3$  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- $\alpha^1$ -{{{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol y 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{{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  $\beta_2$ -adrenérgicos, de manera que pueden ser utilizados como broncodilatadores sin producir un aumento significativo del ritmo cardiaco. Como los  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -adrenorrecep-  
5 tores. Los compuestos son especialmente útiles en el trata-  
miento de los espasmos bronquiales.

La actividad  $\beta_2$ -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  $\beta$ -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 cardiaco 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.

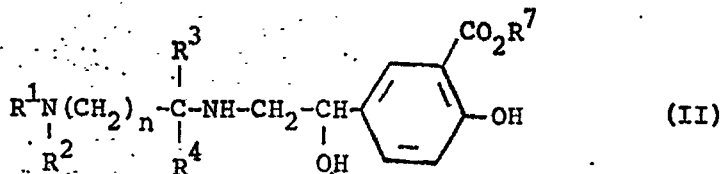
5 Otra útil actividad que se ha observado con algunos  
de los compuestos de esta invención es que ejercen un efec-  
to reducido sobre la presión sanguínea, de manera que la in-  
cidencia de la taquicardia reflejada puede ser reducida en los  
animales conscientes en los que los reflejos barostáticos  
10 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.

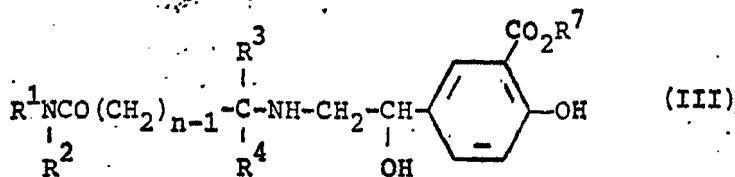
20 La invención también se extiende a las sales e hidra-  
tos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fór-  
mula (I). Entre estas sales se encuentran las sales de adi-  
ción de ácidos, por ejemplo sales con ácidos inorgánicos co-  
mo los hidroclozuros y los sulfatos y sales con ácidos orgá-  
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):

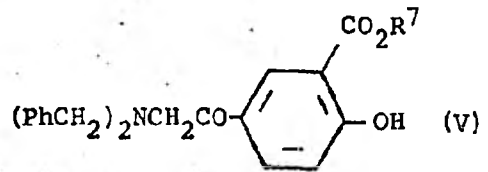
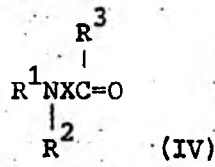


10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen los significados dados ante-  
riormente y R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos  
de carbono, con un agente reductor tal como un hidruro metá-  
lico complejo, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, 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  
alcanol inferior, por ejemplo etanol. Los compuestos de fór-  
mula (II) pueden ser preparados a su vez a partir de compues-  
tos de fórmula (III):



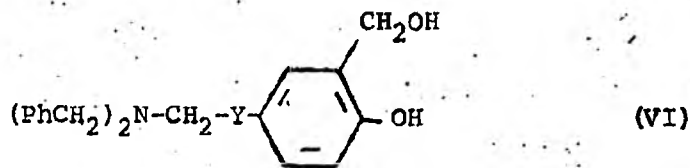
25 mediante la acción de un agente reductor como el diborano.

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



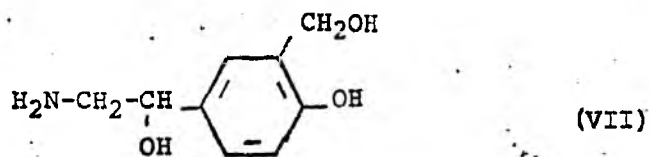
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  y  $n$  tienen los significados dados anteriormente y  $X$  representa  $-(CH_2)_n-$  o  $-CO(CH_2)_{n-1}-$ , con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble como paladio, platino o mezclas de los mismos, en presencia de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

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



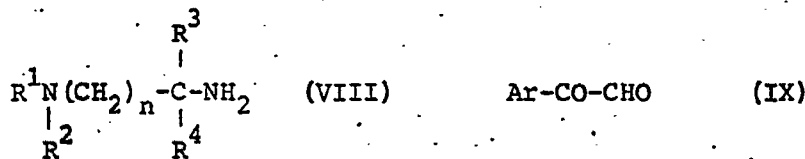
donde  $Y$  representa  $-CHOH$  o  $C=O$ , con una cetona o un aldehído de fórmula (IV), donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente y  $X$  representa  $(CH_2)_n$ , con hidrógeno, en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble, como paladio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

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



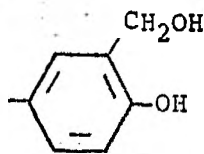
1 con una cetona o aldehído de fórmula (IV), donde X representa  
ta  $(CH_2)_n$  por (a) un proceso de hidrogenación catalítica  
como el descrito en (1) o (2) o por (b) el uso de un agente  
5 reductor como un hidruro metálico complejo, en especial bo-  
rohidruro sódico o potásico o cianoborohidruro 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



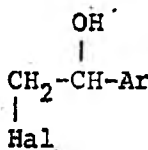
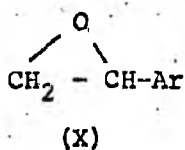
5

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

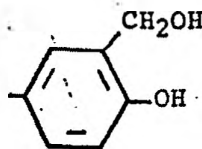


donde Ar tiene el significado dado anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, en un disolvente como un hidrocarburo, por ejemplo tolueno, o un alcohol, por ejemplo etanol.

20

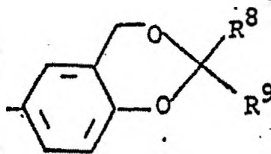
También puede utilizarse un epóxido en el que el grupo Ar representa un grupo convertible en otro grupo de fórmula:

25

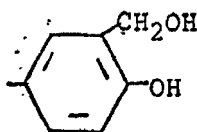


Un ejemplo de este grupo es el de fórmula:

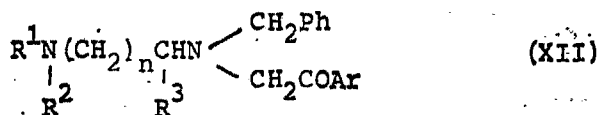
30



1 donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o diferentes y representan grupos  
alquilo de cadena lineal o ramificada o unidos forman un gru-  
po metilénico -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde m es 3, 4 o 5. Este grupo pue-  
de ser hidrolizado para formar el grupo

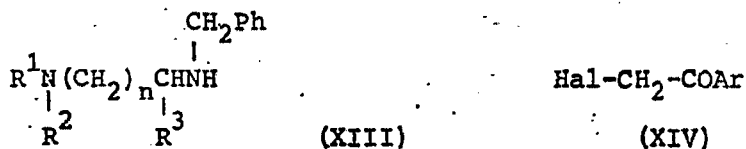


10 (6) Los compuestos de la invención donde R<sup>4</sup> es hidró-  
geno también pueden ser preparados por hidrogenación del de-  
rivado bencílico de fórmula (XII):



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 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.

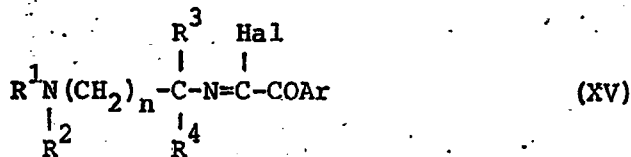
20 Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser prepara-  
dos por condensación de la N-bencilamina de fórmula (XIII)  
con una halocetona de fórmula (XIV):



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 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



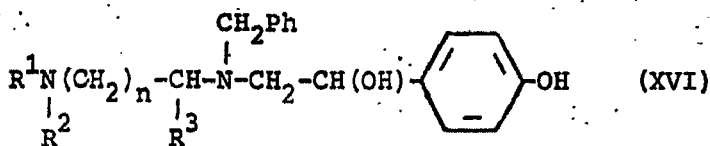
5

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 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 R<sup>6</sup> representa OH, también pueden ser preparados por hidroximetilación de un compuesto de fórmula (XVI):

15



20

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 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.

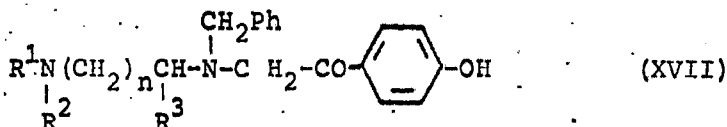
25

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.

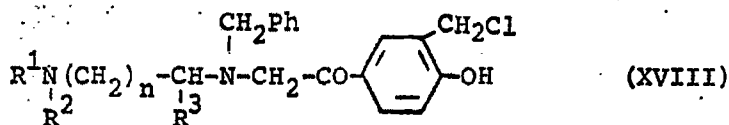
30

(9) Los compuestos de fórmula (I) donde R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> no es OH también pueden ser preparados por clorome-

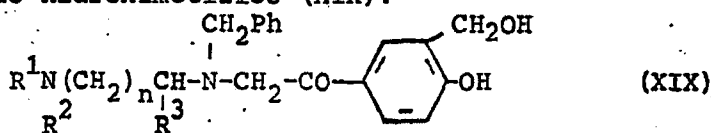
tilación de un compuesto de fórmula (XVII):



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

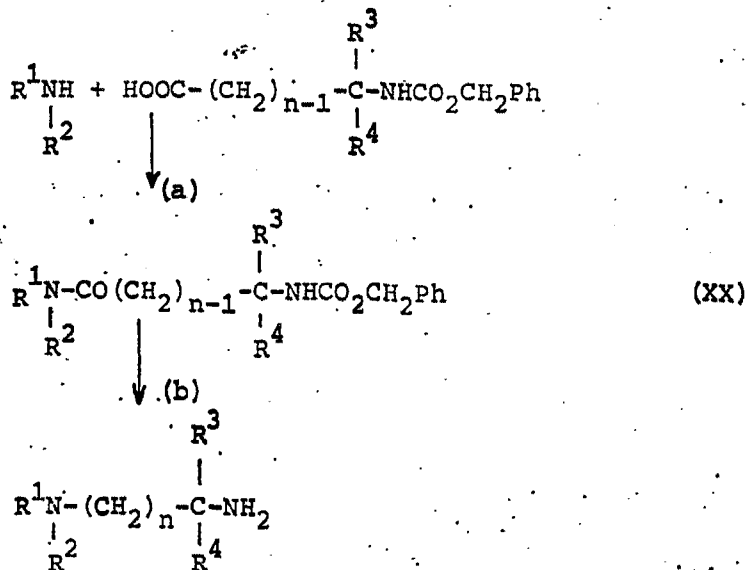


es después hidrolizado con agua, preferiblemente calentando, al derivado hidroximetílico (XIX):



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

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

La invención también proporciona composiciones far-  
macéuticas que se caracterizan por contener un compuesto  
de la invención, preferiblemente en asociación con un vehícu-  
15 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- $\alpha^1$ -{{(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 hidrocloreuro 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- $\alpha^1$ -{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- $\alpha^1$ -((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- $\alpha^1$ -(((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- $\alpha^1$ -((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

1 Hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{1-metil-3-  
(fenilamino)propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

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

10 Se genera el éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-  
{{bis(fenilmetil)amino}acetil}benzoico a partir de 14,42 g  
del hidrocioruro 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 cata-  
lizadores. La absorción de hidrógeno es completa en 72 horas.

15 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°.

20 (b) Hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- $\alpha^1$ - {{1-metil-  
3-(fenilamino)propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

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

30 Después la mezcla agitada se calienta a reflujo duran-  
te 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 sus-  
pensión se ha disuelto para dar dos capas. La mezcla agitada  
se ajusta a pH 9 con bicarbonato sódico y se filtra la sus-

1  
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  $\alpha^1$ -{{2-(etilfenilamino)-1-me-  
tiletil} amino metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

15 Se hidrogenan 6,9 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{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  
20 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-  
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- $\alpha^1$ -{(2-{(4-metoxifenil)metilamino}-1-metiletil}amino)metil}-1,3-bencenodimetanol

10 Una solución de 5,5 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{(bis(fenilmetil)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 absorción 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 evapora 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 magnésico 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 producto se disuelve en acetato de etilo y se trata con ácido sulfúrico etéreo. El producto se aísla en forma de polvo blanco

30

1 (4,95 g), p.f. >150° (desc.).

EJEMPLO 7

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

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

10 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

15 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.

20 (b) 4-Hidroxi- $\alpha^1$ -{{{1-metil-3-(metilfenilamino)propil} (fenilmetil) amino} metil}-1,3-bencenodimetanol

25 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

30 basifica con bicarbonato sódico sólido y se extrae de nuevo

1 con acetato de etilo para dar 7,4 g de un sólido blanquecino, p.f. 125°.

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

5 Una solución de 2,1 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{{1-metil-3-  
10 {{(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 separan 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 solución 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 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- $\alpha^1$ -{{{1-metil-3-(metilfenilamino)propil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

25 Se hidrogenan 4,0 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{bis(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol y 1,95 g de 4-(metilfenilamino)-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 síduo 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 hidrocioruro en metanol.

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.

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

10 N, 6,4 %.

#### EJEMPLO 9

Hidrocioruro (1:1,5) de  $\alpha^1$ -{[2-{N-(4-fluorfenil)-N-metil-amino}-1-metiletil]amino}metil]-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

15 Se hidrogenan 5,0 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{[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  
25 30 se purifica por cromatografía en columna de sílice. Con

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- $\alpha^1$ -{(1-metil-2-{N-metil-N-(4-  
metilfenil)amino}etil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

10 Se hidrogenan 5,0 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{(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 sílice.  
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- $\alpha^1$ -{(bis(fenilmetil)am-  
no}metil)-1,3-bencenodimetanol es reductivamente alquilado  
con la cetona apropiada para dar los siguientes compuestos  
de la invención:

30 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{(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- $\alpha^1$ -{{{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  $\alpha^1$ -{{{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- $\alpha^1$ -{{{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  $\alpha^1$ -{{{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 $\alpha^1$ -{{{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- $\alpha^1$ -{{{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

$\alpha^1$ -{{{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  
5 la solución se calienta en un baño de vapor durante 2,5 ho-  
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<sup>-2</sup> mm Hg para dar 1,6 g de la diamina.

10 (b) α<sup>1</sup>-{[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-  
cien 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-  
do hasta dar un aceite amarillo. Se agregan 1,2 g de N-me-  
20 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. Se obtiene  $\alpha^1$ -{{{1,1-dimetil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-4-fenilmetoxi-1,3-bencenodimetanol como aceite incoloro que da un sólido friable bajo alto vacío (1,4 g), p.f. 93-98°.

5  
10 (c)  $\alpha^1$ -{{{1,1-Dimetil-2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

15 Se hidrogenan 1,3 g de  $\alpha^1$ -{{{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 hidrocloreuro (1:1,5) de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{{2-(metilfenilamino)etil}amino}metil}-1,3-bencenodimetanol

(a)  $\alpha^1$ -{{{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 hidrocioruro (1:1,5) de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -[[[2-(metilfenilamino)etil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol

20 Se hidrogenan 0,9 g de  $\alpha^1$ -[[[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°.

25  
30

EJEMPLO 13

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

Una solución de 1,22 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{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>Aerosoles 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-

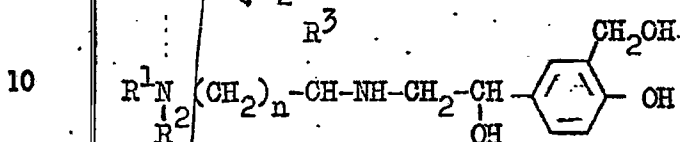
1 puestas de la invención, en especial por los de los Ejem-  
plos 7 y 8.

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

5

REIVINDICACIONES

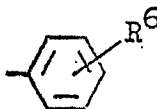
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos  
derivados de 1,3-bencenodimetanol, útiles como estimulantes  
de los  $\beta_2$ -adrenoreceptores, de fórmula:



15

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

$R^2$  representa un grupo arilo de fórmula:



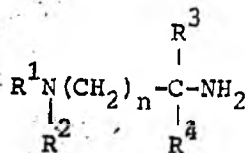
(donde  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o independiente-  
mente uno o más de los siguientes grupos: hidroxilo, alcoxi,  
alquilo, halógeno, dialquilamino, y trifluorometilo o puede  
representar un grupo 3,4 - metilendioxi  $\begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{array} CH_2$ );

25

$R^3$  y  $R^4$  pueden representar independientemente hidrógeno o  
un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada y  $n$  represen-  
ta 1, 2 o 3; y sales farmacéuticamente aceptables de los mis-  
mos así como los hidratos de dichos compuestos o sales de  
los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar  
una amina de fórmula:

30

1



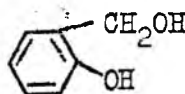
5

donde los diferentes símbolos tienen los significados indicados anteriormente, con un compuesto de fórmula:



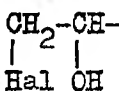
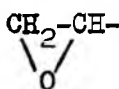
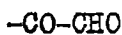
donde Ar representa un grupo de fórmula

10



o un grupo convertible en aquel y Z representa un grupo seleccionado entre las dos fórmulas

15



20

donde Hal representa un átomo de halógeno y, posteriormente cuando Z representa -CO-CHO, reducir la correspondiente base de Schiff formada, aislar el compuesto deseado como tal o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o como un hidrato de dicho compuesto o de dicha sal y, si se desea, posteriormente convertirlo en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una de dichas sales en otra sal.

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo o acetilo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> representa metilo y R<sup>4</sup> representa hidrógeno o metilo.

30

4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>6</sup> representa hidrógeno, metoxi,

1 fluor, metilo, hidroxilo o metilendioxi.

5 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R^1$  representa hidrógeno, metilo, etilo o acetilo;  $R^2$  representa fenilo, p-metoxifenilo, p-fluorfenilo, o-tolilo, p-tolilo, p-hidroxifenilo o metilendioxifenilo;  $R^3$  representa metilo, y  $R^4$  representa hidrógeno o metilo.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{{ 1-metil-2-(metilfenilamino)etil } amino } metil} -1,3-bencenodimetanol.

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

20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es dihidrocloruro de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{{ 1-metil-2-(fenilamino)etil } amino } metil} -1,3-bencenodimetanol.

25 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hemihidrato de dihidrocloruro de 4-hidroxi- $\alpha^1$ - {{{ 1-metil-3-(fenilamino)propil } amino } metil} -1,3-bencenodimetanol.

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

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-

1 de el nombre del compuesto obtenido es sulfato de 4-hidroxi-  
- $\alpha^1$  - {{{2- { N- (4-metoxifenil)-N-metilamino } -1-metiletil }  
amino } metil } -1,3-bencenodimetanol.

5 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- $\alpha^1$  - {{{ 1-  
metil-3-(metilfenilamino)propil } amino } metil } -1,3-benceno  
dimetanol o su hidrato de dihidrocloruro.

10 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el nombre del compuesto obtenido es hidrocioruro (1:1,5)  
de  $\alpha^1$  - {{{2- { N-(4-fluorfenil)-N-metilamino } -1-metiletil }  
amino } metil } -4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol.

15 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el nombre del compuesto obtenido es dihidrocloruro de 4-  
hidroxi- $\alpha^1$  - {{{1-metil-2- { N-metil-N-(4-metilfenil)amino }  
etil } amino } metil } -1,3-bencenodimetanol.

20 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el nombre del compuesto obtenido es 4-hidroxi- $\alpha^1$  - {{{ 2-  
(4-hidroxifenil)metilamino } -1- metiletil } amino } metil }  
-1,3-bencenodimetanol.

25 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el nombre del compuesto obtenido es hemihidrato de dihi-  
drocloruro de 4-hidroxi- $\alpha^1$  - {{{ 1-metil-2- { (2-metilfenil)  
amino } etil } amino } metil } -1,3-bencenodimetanol.

30 17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el nombre del compuesto obtenido es hemihidrato de dihi-  
drocloruro de  $\alpha^1$  - {{{ 3-(etilfenilamino)-1-metilpropil } ami-  
no } metil } -4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol.

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

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

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

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

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

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

24.- 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

5

10

15

20

25

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente  
memoria descriptiva, que consta de treinta y cinco paginas  
mecnografiadas.

5 Madrid, 16 Febrero de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30