

| | | |
|---------|-----------------------|---------|
| (14) ES | (11) NUMERO | (10) AI |
| (21) | 483746 | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 30.8.1.979 | |

IN.-



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con lo que figura en la presente solicitud y en el contenido de la Memoria adjunta.

A1 483.746 - C 07C 10/142

| | | |
|---------------------|-------------|--------------|
| (30) PRIORIDADES: | (32) FECHA | (33) PAIS |
| (31) NUMERO | | |
| 46.215 (parcial) | 27.11.1.978 | Gran Bretaña |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (61) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C87/40, 87/45; A61K31/135 | |

| |
|--|
| (54) TITULO DE LA INVENCION |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINAS SECUNDARIAS. |

| |
|-----------------------|
| (71) SOLICITANTE (ES) |
| BEECHAM GROUP LIMITED |

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, MIDDLESEX, GRAN BRETAÑA |

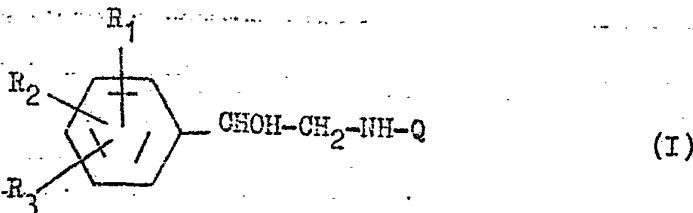
| |
|--------------------|
| (72) INVENTOR (ES) |
| |

| |
|----------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
| El mismo solicitante |

| |
|-----------------------------|
| (74) REPRESENTANTE |
| DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU |

1 Esta invención se refiere a un grupo de derivados de
aminas secundarias que presentan propiedades anti-obesidad y
anti-hiperglicémicas, a un método para su preparación y a su
5 empleo como agentes anti-obesidad y/o anti-hiperglicémicos,
cuando se formulan en composiciones farmacéuticas.

Algunos de los compuestos de fórmula (I):



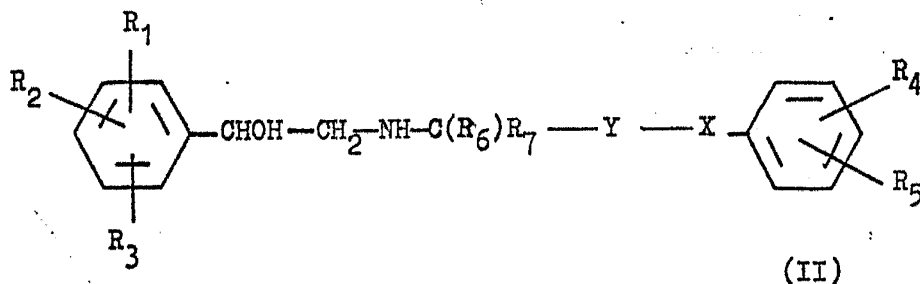
15 donde R₁ es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo
hidroxilo, hidroximetilo, metilo, metoxi, amino, formamido,
acetamido, metilsulfonilamido, nitro, benciloxi, metilsulfo-
nilmetilo, ureido, trifluormetilo o p-metoxibencilamino;

20 R₂ es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo hidro-
xilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o cloro o un grupo hidro-
xilo y Q es un grupo isopropilo o ter-butilo, son conocidos
por presentar actividad agonista de los β-adrenoreceptores
(véase, por ejemplo, D.T. Collins y colaboradores, J. Med.

25 Chem., 1970, 13, 674). Algunos compuestos de fórmula (I)
donde Q es un grupo como fenilaminoetilo han sido descritos
en la patente belga n° 851.232 como poseedores de actividad
estimulante β-adrenoceptora. La patente belga n° 809.831
indica que ciertos compuestos de fórmula (I) donde Q es,
entre otros, un grupo feniletilo sustituido son útiles como
medicamentos para el tratamiento de las enfermedades cutá-
neas. La patente estadounidense 3.818.101 describe ciertos
30 compuestos de fórmula (I) donde Q puede ser, entre otros,
un grupo aralquilo que puede ser utilizado para inducir la

1 polifagia en los animales productores de carne. Ciertos com-
puestos de fórmula (I) donde Q puede ser hidroxibencilo o
alcoxibencilo han sido descritos como poseedores de propieda-
des estimulantes β -adrenérgicas y de bloqueo en la patente
5 sudafricana 67/5591. Las publicaciones precedentes no descri-
ben compuestos de fórmula (I) como poseedores de actividad
anti-obesidad junto con actividad anti-hiperglicémica ni tam-
poco describen los compuestos de fórmula (I) como poseedores
de actividad anti-obesidad solamente. Hemos descubierto un
10 grupo de compuestos algo relacionados con los de fórmula (I)
que presenta propiedades anti-obesidad y anti-hiperglicémi-
cas. Estos compuestos, por lo tanto, pueden ser utilizados
en el tratamiento de la obesidad o de la hiperglicemia y pue-
den ser considerados como de especial interés en condiciones
15 tales como diabetes del comienzo de la madurez donde frecuen-
temente la obesidad va unida a la hiperglicemia.

Esta invención proporciona los compuestos de fórmula
(II):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde
 R_1 , R_2 y R_3 son los definidos en relación con la fórmula
(I); R_4 es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster o
amida del mismo; R_5 es un átomo de hidrógeno, cloro o fluor
o un grupo metilo, metoxi o hidroxilo o un grupo ácido car-
boxílico o una sal, éster o amida del mismo; R_6 es un áto-
30 mo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o propilo; R_7 es

1 un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o propilo;
X es un átomo de oxígeno o un enlace e Y es un grupo alqui-
leno de hasta 6 átomos de carbono o un enlace.

5 Son valores adecuados de R_1 los átomos de hidrógeno,
flúor y cloro y los grupos hidroximetilo, hidroxilo, metoxi-
lo, acetamido, amino, metilsulfonilmetilo, metilsulfonamido,
ureido o p-metoxibencilamino.

10 Adecuadamente X en los compuestos de fórmula (II) es un
átomo de oxígeno pero todavía mejor X es un enlace en los
compuestos de fórmula (II).

15 El radical Y puede ser ramificado si se desea, por ejem-
plo de manera que contenga uno o dos grupos metilo. Sin em-
bargo, es más conveniente que Y no esté ramificado. Los gru-
pos Y preferidos son, por lo tanto, de fórmula $-(CH_2)_n-$ don-
de n es 0 o un número entero de 1 a 6.

Un significado especialmente adecuado de R_2 es el átomo
de hidrógeno.

20 Adecuadamente R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo
hidroxilo.

25 Son grupos $R_1R_2R_3C_6H_2$ especialmente adecuados los gru-
pos 3-ureido-4-hidroxifenilo, 3-metilsulfonilamino-4-hidro-
xifenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 3-metil-
sulfonilmetil-4-hidroxifenilo, 3,5-dicloro-4-aminofenilo,
2-clorofenilo, 2-metoxi-3,4-dihidroxifenilo, 3-hidroximetil-
4-hidroxifenilo y 3-(p-metoxibencil)amino-4-hidroxifenilo.

Un grupo $R_1R_2R_3C_6H_2$ preferido es el grupo fenilo.

30 Otro grupo $R_1R_2R_3C_6H_2$ preferido es el grupo 3,5-diclo-
ro-4-aminofenilo. Otro grupo $R_1R_2R_3C_6H_2$ preferido es el
grupo 3-hidroximetil-4-hidroxifenilo.

Un significado favorable de R_6 es el átomo de hidrógeno

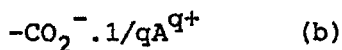
1 Otro significado favorable de R_6 es el grupo metilo. Un significado favorable de R_7 es el átomo de hidrógeno. Otro significado favorable de R_7 es el grupo metilo. En el caso preferido, $C(R_6)R_7$ es un grupo CH_2 , $CHCH_3$ o $C(CH_3)_2$. Los compuestos de esta invención donde $C(R_6)R_7$ es un grupo CH_2 o $C(CH_3)_2$ suelen ser menos potentes como agentes contra la obesidad que aquéllos donde $C(R_6)R_7$ es un grupo $CH(CH_3)$ pero como presentan un centro menos de asimetría, tienen la ventaja de que su síntesis es ligeramente más sencilla. Los compuestos donde $C(R_6)R_7$ es un grupo $CH(CH_3)$ presentan la considerable ventaja de una mayor potencia como agentes contra la obesidad.

5
10
15 Los compuestos de la invención donde Y es un grupo $-(CH_2)_n$, lo más adecuado es que n sea un número entero de 1 a 5 ya que cuando n es 0 o 6 los compuestos resultantes son menos potentes como agentes contra la obesidad.

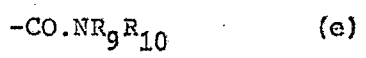
Son valores especialmente adecuados de n los números enteros, 1, 2, 3 y 4 y especialmente 1, 2 y 3.

20 En general, cuando R_5 es un grupo aceptor de electrones, como un átomo de flúor, los compuestos resultantes son menos potentes que los compuestos correspondientes donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo donador de electrones tal como un grupo metoxi. Se deduce que un significado preferido de R_5 es el grupo metoxi y un significado preferido de R_5 es el átomo de hidrógeno.

25 Los grupos R_4 adecuados son aquellos de subfórmulas (a)-(e):



1



5

donde $\text{A}^{\text{q}+}$ es un ion donde q es adecuadamente 1 o 2; R_8 es un grupo tal que CO_2R_8 es un éster y R_9 es un grupo alquilo inferior y R_{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o está unido a R_9 para formar un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros.

En el sentido utilizado aquí, el término "inferior" significa que el grupo contiene no más de 4 átomos de carbono.

10

Son significados especialmente adecuados de R_4 los de subfórmulas (a), (b) o (c).

15

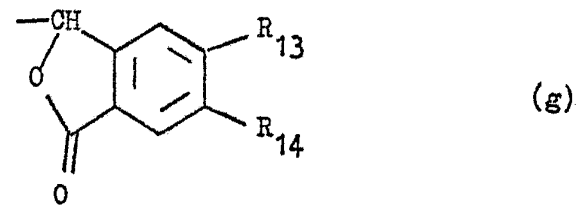
Un significado especialmente preferido de R_4 es el de la subfórmula (c). En estos compuestos, es conveniente que el radical R_8 sea tal que el grupo éster sea hidrolizado in vivo para dar el correspondiente compuesto donde R_4 es un grupo de la subfórmula (a).

Son significados especialmente adecuados de R_8 los grupos alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo no sobre el átomo de carbono α y grupos de subfórmulas (f) o (g):

20



25



30

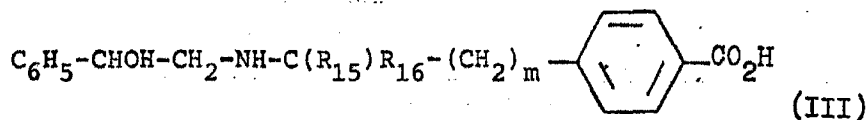
donde R_{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_{12} es un grupo alquilo inferior o fenilo; R_{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metoxi y R_{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metoxi.

1 Ciertos significados especialmente adecuados de R_8 son los grupos metilo, etilo, propilo y butilo, por ejemplo el grupo metilo, el grupo etilo y el grupo isopropilo.

5 El punto de unión del grupo R_4 es adecuadamente meta o para con respecto al punto de unión del grupo fenilo al resto de la molécula.

10 Para optimizar la eficacia contra la obesidad de los compuestos de esta invención, es conveniente que R_4 se encuentre en la posición para respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula.

15 Un grupo de compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (III):

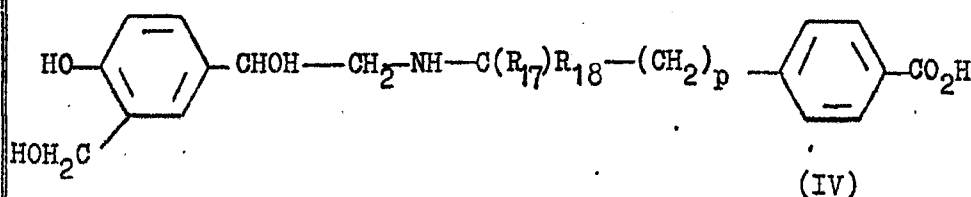


20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de los mismos, donde R_{15} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_{16} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y m es 1, 2 o 3.

25 En el caso más adecuado, R_{15} es un átomo de hidrógeno. En el caso más adecuado, R_{16} es un grupo metilo. Preferiblemente m es 1. Preferiblemente m es 2.

30 Los ésteres del compuesto de fórmula (III) incluyen los de subfórmulas (c), (f) y (g) definidas en relación con la fórmula (II).

 Otro grupo de compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (IV):

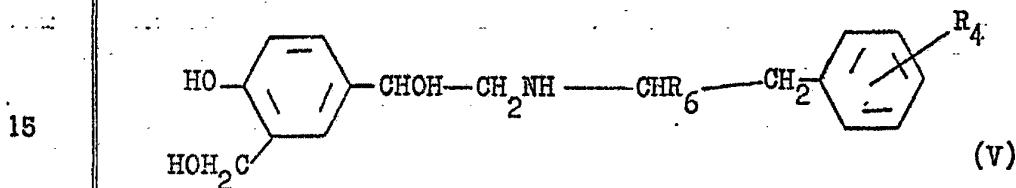


1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo,
donde R_{17} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_{18}
es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y p es 1, 2 o 3.

5 En el caso más adecuado, R_{17} es un átomo de hidrógeno.
En el caso más adecuado, R_{18} es un grupo metilo. Preferible-
mente p es 1. Preferiblemente p es 2.

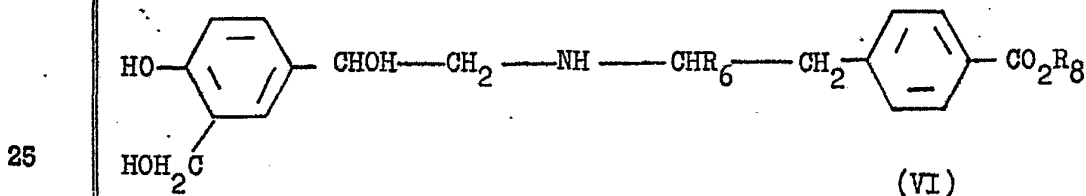
Los ésteres de los compuestos de fórmula (IV) incluyen
los de subfórmulas (c), (f) y (g) definidos en relación con
la fórmula (II).

10 Otro compuestos especialmente adecuados de fórmula (II)
son los de fórmula (V):



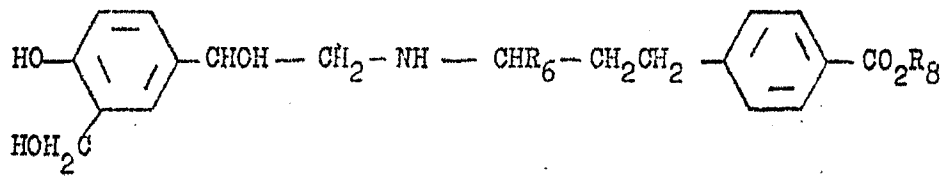
donde R_4 y R_6 son los definidos en relación con la fórmu-
la (II).

20 Un grupo especialmente preferido de compuestos de fór-
mula (II) es el de fórmula (VI):



donde R_6 es el definido en relación con la fórmula (II) y
 R_8 es el definido en relación con la subfórmula (c).

30 Otro grupo especialmente preferido de compuestos de fór-
mula (II) es el de fórmula (VII):



(VII)

donde R_6 es el definido en relación con la fórmula (II) y R_8 es el definido en relación con la subfórmula (c).

En el caso más adecuado, R_6 en las fórmulas (V), (VI) y (VII) es un grupo metilo.

10

Ciertos significados específicos de R_8 son los grupos metilo, etilo, n-propilo, 2-hidroxietilo, glicerilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α -etoxicarboniloxietilo y ftalidilo. Otros significados específicos de R_8 son isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, bencilo y fenilo.

15

Son significados adecuados de R_8 los grupos metilo, etilo, n-propilo, 2-hidroxietilo, glicerilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α -etoxicarboniloxietilo y ftalidilo.

20

Los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono son radicales adecuados para R_8 .

25

Ciertos compuestos de la invención especialmente dignos de mención debido a su actividad contra la obesidad son los de los Ejemplos 1, 7, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 21 (punto de fusión más alto), 22, 23, 24, 26, 30, 35, 37 y 44. Estos compuestos pueden proporcionarse en forma de bases libres o como sales farmacéuticamente aceptables.

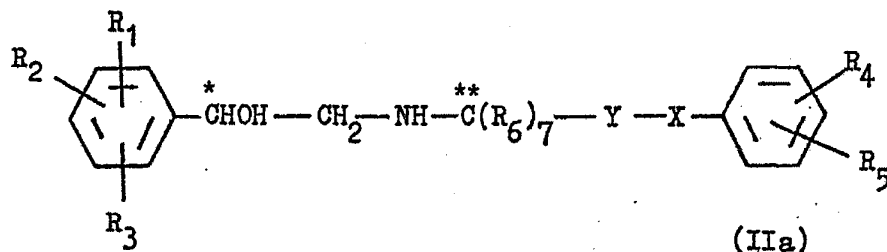
30

Ciertos compuestos de esta invención especialmente dignos de mención debido a su actividad anti-hiperglicémica son los de los Ejemplos 1, 7, 12, 17, 19, 21 (punto de fusión más alto), 22, 25, 30, 31, 33, 36 y 39. Estos compuestos pue

1 Los ésteres n-propílicos e isopropílicos correspondien-
tes a los ésteres metílicos y etílicos preferidos precedentes,
son también compuestos muy importantes de esta invención.

5 Los compuestos de esta invención donde R₄ es distinto de
una sal de ácido carboxílico pueden ser proporcionados en
forma de sales de adición de ácidos. Estas sales pueden ser
de ácidos orgánicos o inorgánicos pero normalmente son sales
con ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición
10 de ácidos adecuadas son las formadas con ácidos como clorhí-
drico, bromhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, metanosulfóni-
co, toluensulfónico, acético, propiónico, láctico, cítrico,
fumárico, málico, succínico, salicílico, acetilsalicílico o
similares.

15 Los compuestos de fórmula (II) tienen un centro de asime-
tría en el átomo de carbono marcado con un solo asterisco en
la fórmula (IIa):



25 donde R₁-R₇, Y y X son los definidos en relación con la fór-
mula (II). Los compuestos de fórmula (II) tienen otro centro
de asimetría en el átomo de carbono marcado con dos asteris-
cos en la fórmula (IIa) cuando R₁-R₇, X e Y son los definidos
en relación a la fórmula (II) y R₆ es diferente de R₇.

30 Esta invención se extiende a las formas estereoisoméricas
individuales de los compuestos de fórmula (II) así como a
las mezclas de las mismas. Los compuestos de fórmula (II)
que contienen dos centros asimétricos son proporcionados ade-

1 cuadamente en forma de los diastereoisómeros separados. Estos diastereoisómeros separados naturalmente contienen una pareja de compuestos que son mutuamente sus imágenes en el espejo.

5 Se ha hallado que el diastereoisómero de punto de fusión más alto de la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina es el diastereoisómero más potente y, por consiguiente, es preferido en especial. Los diastereoisómeros estructuralmente equivalentes, (es decir, los que presentan la misma estereoquímica) de los 10 otros compuestos de fórmula (II) donde R_6 no es igual a R_7 , son igualmente adecuados. Así, por ejemplo, el diastereoisómero de punto de fusión más bajo de la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-hidroxi-2-feniletanamina (que es el diastereoisómero estructuralmente equivalente de los mencionados 15 anteriormente) es el diastereoisómero más potente y, por consiguiente, es especialmente preferido.

Para determinar y correlacionar la estereoquímica absoluta puede utilizarse el análisis de rayos X.

20 Se ha observado que en el espectro de RMN ^{13}C del compuesto que contiene un grupo metilo en el átomo de carbono α respecto al átomo de nitrógeno, tales como los compuestos de los Ejemplos 1, 22, 28, 29, 30 y 32, el diastereoisómero más activo es aquel donde dicho grupo metilo aparece en el campo 25 más alto (el valor numérico más bajo cuando se expresa en ppm) en solución en d_6 -DMSO. Las resonancias emparejadas aparecen frecuentemente ligeramente por encima de 20 ppm (menos activo) y ligeramente por debajo de 20 ppm (más activo, campo abajo desde el tetrametilsilano). Otras resonancias emparejadas pueden aparecer para los átomos de carbono unidos 30 directamente al átomo de nitrógeno y para el átomo de carbono

1 a respecto al nitrógeno que lleva el grupo hidroxilo. De nuevo el diastereómero más activo de los compuestos investigados tiene la posición más alta en el campo de las resonancias emparejadas.

5 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones de esta invención se formulan normalmente para administración oral aunque también se consideran las composiciones formuladas para vías no orales de administración, por ejemplo para inyección.

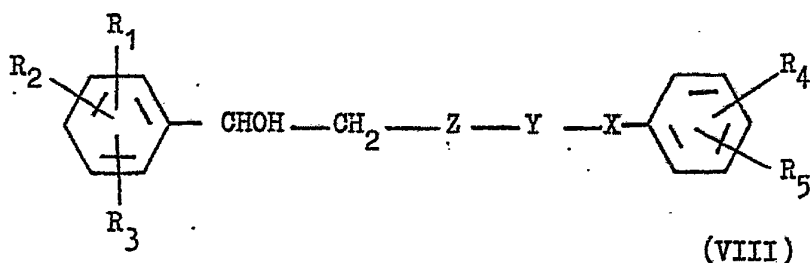
15 Son formas orales especialmente adecuadas las dosis unitarias como tabletas o cápsulas. También pueden utilizarse otras dosis unitarias fijas como los polvos presentados en papelillos.

20 De acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, el vehículo puede ser un diluyente, un ligante, una carga, un desintegrante, un agente humectante, un lubricante, un colorante, un aromatizante o similares. Por lo tanto, los vehículos típicos pueden ser agentes tales como celulosa microcristalina, almidón, almidón-glicolato sódico, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, estearato magnésico, laurilsulfato sódico, sacarosa y similares. En el caso más
25 adecuado, la composición se presenta en forma de dosis unitaria. Estas dosis unitarias normalmente contienen de 0,01 a 100 mg, más habitualmente de 0,2 a 50 mg y preferiblemente de 0,5 a 20 mg. Estas dosis pueden ser tomadas de 1 a 6 veces al día, de manera que la dosis diaria total para un
30 adulto de 70 kg sea generalmente alrededor de 0,1 a 100 mg y más habitualmente alrededor de 2 a 80 mg. Los compuestos

1 preferidos más potentes se presentan generalmente en dosis
unitarias que contienen de 0,1 a 10 mg y más habitualmente de
0,25 a 5 mg. Generalmente la dosis diaria de estos compues-
tos más potentes es alrededor de 0,5 a 20 mg y más habitual-
5 mente de 1 a 10 mg, por ejemplo de 2 a 5 mg.

Además de su empleo en medicina humana, las composiciones
de esta invención pueden ser utilizadas para tratar la obesi-
dad de los mamíferos domésticos como los perros. En general,
la administración a los mamíferos domésticos se realizará
10 por vía oral y habitualmente tendrá lugar una o dos veces
al día, a razón de 0,025 mg/kg a 2,5 mg/kg, por ejemplo de
0,1 mg/kg a 2 mg/kg.

Esta invención también proporciona un procedimiento pa-
ra la preparación de los compuestos de la misma que consiste
15 en reducir un compuesto de fórmula (VIII):



20 donde Z es un grupo $-N=CR_6$ o $-NH-C(OH)R_6-$ y $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, Y$ y X son los definidos en relación con la fórmula (II) y después, si se desea, formar una sal de adición del compuesto inicialmente producido de fórmula (II).

25 La reducción del compuesto de fórmula (VIII) se realiza normalmente por hidrogenación catalítica. Los catalizadores adecuados son los catalizadores de metales nobles como paladio, por ejemplo paladio en carbón o similares, tales como platino, por ejemplo óxido de platino. Puede utilizarse una
30 presión de hidrógeno gaseoso media o elevada si se emplea pa-

1 ladio como catalizador pero, en general, se prefiere uti-
zar una presión de hidrógeno elevada, por ejemplo de 50 a
100 psi (3,5 a 7 kg/cm²). Si se emplea platino como cataliza-
5 dor puede utilizarse una presión de hidrógeno igual a la
atmosférica. La reacción puede llevarse a cabo a cualquier
temperatura no extrema conveniente pero en general lo más
adecuado es utilizar una temperatura ligeramente superior
a la ambiente, tal como 30 a 100°C, por ejemplo 40 a 80°C.
10 La hidrogenación puede realizarse en un disolvente de hidro-
genación convencional tal como un alcohol inferior, por ejem-
plo etanol.

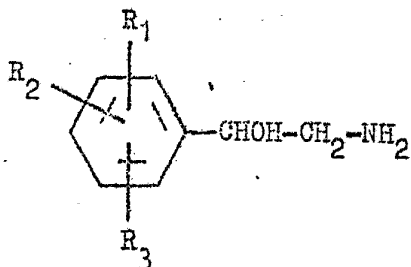
15 El compuesto deseado puede ser aislado de la mezcla de
reacción por evaporación de la solución filtrada. El produc-
to inicialmente obtenido puede ser purificado por medios con-
vencionales, por ejemplo por cromatografía, cristalización
o similares.

20 La reducción del compuesto de fórmula (VIII) también
puede ser efectuada utilizando un hidruro complejo tal como
borohidruro sódico.

Esta reducción se lleva a cabo generalmente en un disol-
vente alcohólico inferior, por ejemplo metanol si se desea
el éster metílico. Puede emplearse una temperatura aproxima-
damente igual a la ambiente, por ejemplo de 20 a 30°C.

25 El compuesto deseado puede obtenerse de la mezcla de
reacción por evaporación, extracción en un disolvente ade-
cuado como acetato de etilo y evaporación. El producto ini-
cialmente obtenido puede ser purificado como se ha indicado
antes. El compuesto de fórmula (VIII) puede ser preparado
30 por reacción de un compuesto de fórmula (IX):

1

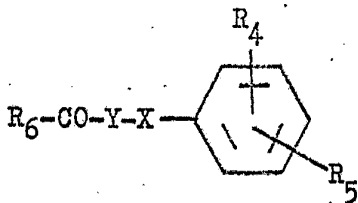


5

(IX)

donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (X):

10



(X)

donde R₄, R₅, R₆, Y y X son los definidos en relación con la fórmula (II).

15

La reacción de copulación puede llevarse a cabo en un disolvente convencional tal como un alcohol inferior, por ejemplo etanol. En general, la reacción se efectúa a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo.

20

Frecuentemente conviene preparar y utilizar el compuesto de fórmula (VIII) in situ sin aislarlo. En este caso, la reacción puede consistir en la hidrogenación de una mezcla de un compuesto de fórmula (IX) y un compuesto de fórmula (X), donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X e Y son los definidos en relación con la fórmula (II).

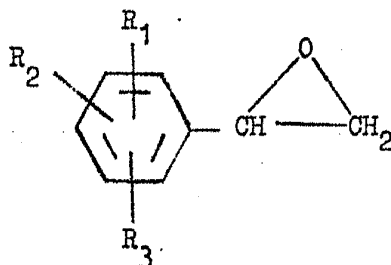
25

Esta hidrogenación puede llevarse a cabo en las condiciones descritas para la hidrogenación de un compuesto de fórmula (VIII).

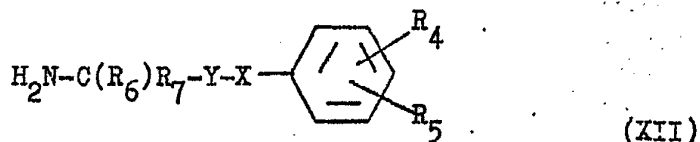
30

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por métodos convencionales, por ejemplo el método descrito por D.T. Collins y colaboradores, J. Med. Chem., 1970; 13, 674.

1 Los compuestos de fórmula (II) definidos anteriormente
también pueden prepararse por reacción de un compuesto de
fórmula (XI):



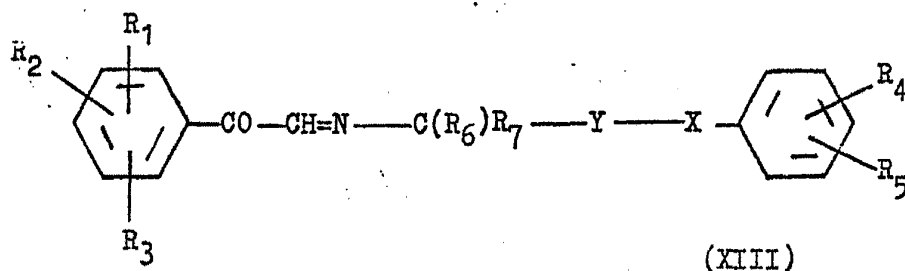
10 donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (XII):



15 donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y son los definidos en relación con la fórmula (II).

Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente como cloruro de metileno, cloroformo, benceno o similares.

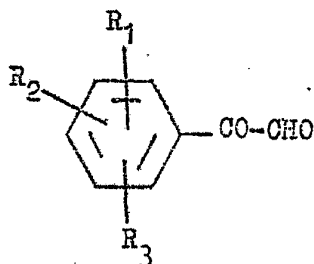
20 Otro método de preparación de los compuestos de fórmula (II) consiste en reducir un compuesto de fórmula (XIII):



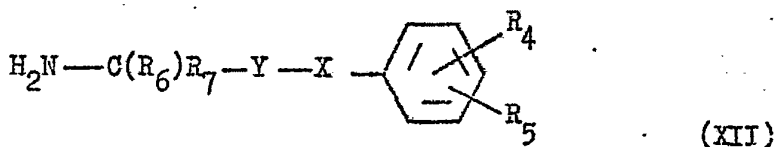
25 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y son los definidos en relación con la fórmula (II).

30 La reducción del compuesto de fórmula (XIII) puede realizarse utilizando un hidruro o hidrógeno, como se ha descrito para la reducción del compuesto de fórmula (VIII).

1 El compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse por
reacción de un compuesto de fórmula (XIV):



o su hidrato o hemiacetal de un alcohol inferior, donde R_1 ,
 R_2 y R_3 son los definidos para la fórmula (II), con un com-
10 puesto de fórmula (XII):

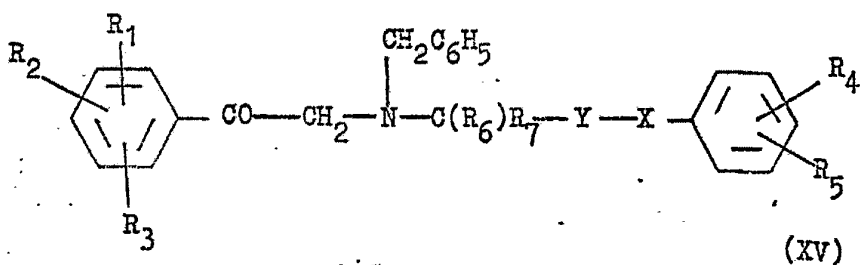


15 donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y son los definidos para la fór-
mula (II).

La reacción precedente se lleva a cabo en general en
condiciones que permitan separar el agua formada durante
la reacción. Así, un método conveniente es separar azeotró-
20 picamente el agua de una solución bencénica a reflujo utili-
zando un aparato Dean-Stark.

El compuesto de fórmula (XIII) puede obtenerse de la mez-
cla de reacción por evaporación del disolvente y puede puri-
ficarse cromatográficamente si se desea.

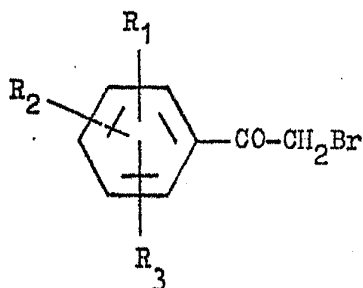
25 Otro método de preparación de los compuestos de fórmula
(II) consiste en hidrogenar un compuesto de fórmula (XV):



1 donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X$ e Y son los definidos para la fórmula (II).

5 La hidrogenación del compuesto de fórmula (XV) puede tener lugar como se ha descrito para la hidrogenación del compuesto de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

15 donde R_1, R_2 y R_3 son los definidos para la fórmula (II) con el derivado N-bencílico de un compuesto de fórmula (II).

20 Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente como acetonitrilo o butanona, a temperatura elevada, por ejemplo a reflujo. Durante la reacción hay presente generalmente un aceptor de ácido, por ejemplo una amina terciaria, que puede ser otro mol del derivado N-bencílico del compuesto de fórmula (XII).

Una vez completada la reacción, la mezcla puede ser diluida con éter, filtrada y el filtrado evaporado.

25 Los grupos R_1, R_2, R_3 y especialmente R_4 pueden ser modificados después de las reacciones de condensación anteriores si es necesario; por ejemplo, un grupo benciloxi puede convertirse en un grupo hidroxilo por hidrogenación, un éster puede ser hidrolizado al ácido, un éster bencílico puede ser hidrogenado para dar el ácido, una sal de un ácido puede ser esterificada por reacción con un cloruro, bromuro o tosilato reactivos, un ácido puede ser esterificado por reac-

30

1 ción con un hidroxí-derivado en condiciones de deshidratación,
las amidas pueden ser preparadas a partir de un ácido a tra-
vés de un cloruro de ácido o una reacción similar.

5 Los compuestos de fórmula (II) que contienen solamente
un centro de asimetría pueden ser resueltos por métodos co-
nocidos, por ejemplo empleando un ácido ópticamente activo
como agente de resolución. Los compuestos de fórmula (II) que
10 contienen dos centros de asimetría pueden ser separados en
sus diastereoisómeros por cristalización fraccionada en un
disolvente adecuado, por ejemplo en acetato de etilo. Des-
pués de esta separación, los componentes individuales del
diastereoisómero pueden obtenerse por resolución en forma
conocida, por ejemplo empleando un ácido ópticamente activo
como agente de resolución.

15 Los ácidos ópticamente activos adecuados para uso en los
procesos de resolución están descritos en la obra "Topics
In Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience 1971,
Allinger N.L. y Eliel W.L. editores.

20 También puede utilizarse la síntesis estereoespecífica
para obtener los enantiómeros específicos. Así, por ejemplo,
puede utilizarse la reacción de un enantiómero individual
de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmu-
la (X) antes de la reducción con borohidruro o catalítica.
Análogamente, puede utilizarse un enantiómero individual de
25 un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula
(XII). También puede utilizarse la reacción de un enantióme-
ro individual de un compuesto de fórmula (XII) (donde R_6 no
es igual a R_7) con un compuesto de fórmulas (XI) o (XIV) an-
tes de la reducción con borohidruro. Los enantiómeros especí-
30 ficos producidos por estos procedimientos pueden ser después

1 separados por medios convencionales como cristalización frac-
cionada en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de
etilo.

5 También puede utilizarse la cromatografía preparativa
de líquidos a alta presión para separar los diastereoisómeros,
por ejemplo de compuestos como N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-
metiletil}-2-hidroxi-2-feniletanamina, empleando por ejemplo
una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol sobre sílice.

10 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Las si-
guientes Descripciones ilustran la preparación de los inter-
mediarios útiles.

EJEMPLO 1.

N-{2-(4-Carbometoxifenil-1-metiletil)-2-hidroxi-2-(4-hi-
droximetilfenil)etanamina

15 Se agregan 7,0 g de 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona
a 6,67 g de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)eta-
namina en 200 ml de etanol y la solución se calienta a re-
flujo durante 4 horas. Se enfría la solución a la tempera-
20 tura ambiente, se agregan 2 g de 10 % de paladio en carbón
y la mezcla se hidrogena a 75-85 psi (5,2-6,0 kg/cm²) y
50-60° durante 12 horas. Se filtra la solución, se evapora
y el residuo se recoge en acetato de etilo y se filtra de
nuevo. El filtrado se evapora, se cristaliza y se recrista-
25 liza en benceno para dar 7,3 g del compuesto del título,
p.f. 88-91°C.

30 γ (d_6 -DMSO): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 6,9-7,8 (5H, m),
6,2 (3H, s), 5,51 (2H, s + 1H, t, J = 6 Hz), 3,7-5,9 (4H,
ancha, desaparece con D₂O), 3,34 (2H, d, J = 8 Hz), 2,5-
3,18 (3H, m), 2,14 (2H, d, J = 8 Hz).

1 La espectroscopía ^{13}C RMN y cromatografía gas-líquido (GLC) (por el método de D.W. Selby y G. Munro-Perkin-Elmer Analytical News 13), indica que se trata de una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros.

5 ^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,01, 19,78; 53,96, 53,71; 55,11, 54,84; 71,87, 71,66.

EJEMPLO 2

N-{2-(3-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

10 Se prepara el compuesto del título (p.f. 60-70°, cristalizado en benceno) por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(3-carbometoxifenil)propan-2-ona.

15 γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 6,8-7,8 (5H, m), 6,1 (3H, s), 5,42 (2H, s + 1H, t), 4,1-5,7 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 2,0-3,3 (7H, m).

EJEMPLO 3

N-{2-(4-carbometoxi-3-hidroxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

20 Se prepara el compuesto del título (p.f. 81-83°, cristalizado en benceno) por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxi-3-hidroxifenil)propan-2-ona.

25 γ (d_6 -DMSO): 9,0 (3H, d, J = 6 Hz), 6,9-7,6 (5H, m), 6,1 (3H, s), 5,5 (2H, s + 1H, t), 3,5-5,2 (5H, ancha, desaparece con D_2O), 2,5-3,35 (5H, m), 2,25 (1H, d, J = 8 Hz).

30 La espectroscopía de ^{13}C RMN revela que se trata de una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereoisómeros.

1

EJEMPLO 4

N-{2-(3-Carbometoxi-4-hidroxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-
2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

5

Se prepara el compuesto del título (p.f. 65-69°, cristalizado en benceno) por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(3-carbometoxi-4-hidroxifenil)propan-2-ona.

10

γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 7,0-7,6 (5H, m), 6,2 (3H, s), 5,5 (2H, s + 1H, t), 3,4-5,2 (5H, ancha, desaparece con D₂O), 2,3-3,4 (6H, m).

EJEMPLO 5

N-{2-(3-Carbometoxi-4-metoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-
2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

15

Se prepara el compuesto del título, p.f. 69-73° (benceno) por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(3-carbometoxi-4-metoxifenil)propan-2-ona.

20

γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 7,0-7,7 (5H, m), 6,2 (3H, s + 3H, s), 5,5 (2H, s + 1H, t), 4,0-5,8 (4H, ancha, desaparece con D₂O), 2,4-3,4 (6H, m).

EJEMPLO 6

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-etiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

25

Se prepara el compuesto del título, p.f. 64-67° (benceno) en forma de mezcla 1:1 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxifenil)butan-2-ona.

30

γ (d_6 -DMSO): 9,14 (3H, t, J = 6 Hz), 8,9-8,4 (2H, m), 7,6-7,0 (5H, m), 6,18 (3H, s), 5,5 (2H, s + 1H, t), 4,3-5,9 (4H, ancha, desaparece con D₂O), 2,05-3,4 (7H, m).

1

EJEMPLO 7

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metilpropil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

5

Se preparará el compuesto del título, p.f. 84,5-87° (benceno), como mezcla 2:3 de diastereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxifenil)butan-3-ona.

10

γ (d_6 -DMSO): 8,95 (3H, d), 8,7-8,1 (2H, m), 7,7-7,0 (5H, m), 6,17 (3H, s), 5,49 (2H, s + 1H, t), 4,5-5,7 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 2,05-3,33 (7H, m).

EJEMPLO 8

N-{2-(4-Carbometoxifenoxi)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

15

Se prepara el compuesto del título, p.f. 60-68° (benceno) conteniendo medio mol de benceno de cristalización, en forma de mezcla 2:3 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona y sustituyendo el 10 % de paladio en carbón por PtO_2 .

20

γ (d_6 -DMSO): 8,95 (3H, d), 7,3 (2H, d), 7,0 (1H, dq), 6,25 (3H, s), 6,15 (2H, d), 5,52 (2H, s + 1H, t), 4,0-5,4 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 2,18-3,4 (7H, m).

EJEMPLO 9

25

N-{2-(4-Carbometoxi-2-fluorfenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

30

Se prepara el compuesto del título, p.f. 97-100° (benceno), como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxi-2-fluorfenil)propan-2-ona.

1 γ (d_6 -DMSO): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 6,9-7,7 (5H, m), 6,2 (3H, s), 5,45 (2H, s + 1H, t), 4,5-5,9 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 2,2-3,4 (6H, m).

EJEMPLO 10

5 N-(2-(4-Carbometoxi-3-metoxifenil)-1-metiletil)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

Se prepara el compuesto del título, p.f. 64-71° (benceno) como mezcla 42:58 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxi-3-metoxifenil)propan-2-ona.

10 γ (d_6 -DMSO): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 7,0-7,5 (5H, m), 6,3 (3H, s + 3H, s), 5,55 (2H, s + 1H, t), 4,7-5,8 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 2,3-3,45 (6H, m).

EJEMPLO 11

15 N-(2-(4-N'-Metilcarboxamidofenil)-1-metiletil)-2-hidroxi-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

El compuesto del título se prepara en forma de espuma (acetonitrilo), como mezcla 11:9 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-N-metilcarboxamidofenil)propan-2-ona.

20 γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 7,2 (3H, d, J = 4 Hz, se aplasta a un singlete con D_2O), 7,0-7,5 (5H, m), 5,5 (2H, s + 1H, t), 4,0-5,5 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 3,3 (1H, d, J = 8 Hz), 3,0 (1H, d, J = 8 Hz), 2,8 (2H, d, J = 9 Hz), 2,7 (1H, s), 2,25 (2H, d, J = 9 Hz), 1,7 (1H, q, J = 4 Hz, desaparece con D_2O).

EJEMPLO 12

N-{2-(4-Carbometoxi-2-metoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

Se prepara el compuesto del título, p.f. 96-105° (benzeno), como mezcla 3:2 de diastereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxi-2-metoxifenil)propan-2-ona.

γ (d_6 -DMSO): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 7,0-7,5 (5H, m), 6,2 (3H, s + 3H, s), 5,55 (2H, s + 1H, t), 4,5-5,5 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 3,35 (1H, d, J = 8 Hz), 3,1-2,4 (5H, m).

EJEMPLO 13

N-{2-(4-Carboisopropoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

Se prepara el compuesto del título, p.f. 68-76° (benzeno), como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carboisopropoxifenil)propan-2-ona.

γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 8,75 (6H, d, J = 6 Hz), 7,0-7,5 (5H, m), 5,55 (2H, s + 1H, t), 4,95 (1H, ancha, J = 6 Hz), 4,0-5,5 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 3,35 (1H, d, J = 8 Hz), 3,05 (1H, d, J = 8 Hz), 3,8 (1H, s), 3,75 (2H, d, J = 8 Hz), 3,2 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 14

N-{2-(4-Carbometoxi-3-metilfenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

Se prepara el compuesto del título, p.f. 82-85° (benzeno), como mezcla 1:1 de diastereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxi-3-metilfenil)propan-2-ona.

γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 7,55 (3H, s), 7,2-

1 7,6 (5H, m), 6,25 (3H, s), 5,55 (2H, s + 1H, t), 4,55 (4H, ancha, desaparece con D₂O), 3,35 (1H, d, J = 8 Hz), 3,05 (1H, d, J = 8 Hz), 2,9 (1H, s + 1H, s), 2,7 (1H, d, J = 8 Hz), 2,25 (1H, d, J = 8 Hz).

5 EJEMPLO 15

N-(2-(4-Pivaloiloioximetiloxicarbonilfenil)-1-metiletil)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

10 Se prepara el compuesto del título, p.f. 55-57° (benzeno) como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-pivaloiloioximetiloxicarbonilfenil)propan-2-ona.

15 γ (d₆-DMSO): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 8,9 (9H, s), 7,0-7,5 (5H, m), 5,55 (2H, s + 1H, t), 4,5-5,4 (4H, ancha, desaparece con D₂O), 4,1 (2H, s), 3,35 (1H, d, J = 9 Hz), 3,0 (1H, d, J = 9 Hz), 2,75 (1H, s), 2,7 (2H, d, J = 8 Hz), 2,15 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 16

20 N-(2-(4-Carboetoxifenil)-1-metiletil)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

25 Se prepara el compuesto del título, p.f. 92-96° (benzeno), como mezcla 1:1 de diastereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carboetoxifenil)propan-2-ona.

30 γ (d₆-DMSO): 9,1 (3H, d, J = 6 Hz), 8,7 (3H, t, J = 7 Hz), 6,85-7,65 (5H, m), 5,75 (2H, q, J = 7 Hz), 5,55 (2H, s + 1H, t), 4,0-6,0 (4H, ancha, desaparece con D₂O), 3,35 (1H, d, J = 8 Hz), 3,0 (1H, d, J = 8 Hz), 2,8 (1H, s), 2,75 (2H, d, J = 9 Hz), 2,2 (2H, d, J = 9 Hz).

1

EJEMPLO 17

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metilbutil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

5

Se prepara el compuesto del título, p.f. 73-75° (benceno), como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxifenil)pentan-4-ona.

10

γ (d_6 -DMSO): 9,05 (3H, d, J = 6 Hz), 8,0-8,8 (4H, m), 7,1-7,5 (5H, m), 6,2 (3H, s), 5,5 (2H, s + 1H, t), 4,2-5,4 (4H, ancha, desaparece con D_2O), 3,35 (1H, d, J = 8 Hz), 3,0 (1H, d, J = 8 Hz), 2,75 (1H, s), 2,7 (2H, d, J = 9 Hz), 2,15 (2H, d, J = 9 Hz).

15

EJEMPLO 18

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

20

Una mezcla de 0,66 g de 4-carbometoxi- α -metilbencilamina y 1,0 g de 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilgloxal se calienta a reflujo en benceno bajo un separador Dean-Stark, durante 2 horas. Se separa el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en metanol y se agregan 1,0 g de borohidruro sódico. Se evapora el disolvente, se agrega éter y agua y se separan las capas. La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico y por separación del disolvente se obtienen 1,62 g del compuesto del título (como O-bencil-derivado) en forma de ; :
aceite. Este se disuelve en etanol y se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica con 10 % de paladio en carbón para dar el compuesto del título como mezcla 96:4 de diastereoisómeros, p.f. 102-105° (benceno).

25

30

γ (d_6 -DMSO): 8,82 (3H, d, J = 6 Hz), 7,3-7,8 (3H, m), 6,18 (3H, s), 5,52 (2H, s + 1H, t), 4,0-7,0 (4H, ancha), 3,34

1 (1H, d, J = 8 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 2,73 (1H, d, J = 2 Hz), 2,5 (2H, d, J = 8 Hz), 2,07 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 19

5 N-[2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxietanamina

10 Se obtiene el compuesto del título como mezcla 8:92 de diastereoisómeros, p.f. 169° (acetato de etilo), por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina por 2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxietanamina.

15 γ (d_6 -DMSO): 8,94 (3H, d, J = 6 Hz), 6,90-7,50 (7H, m), 6,03 (3H, s), 5,44 (1H, m), 4,50 (2H, ancha), 3,10-3,40 (3H, m), 2,54 (2H, d, J = 8 Hz), 2,00 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 20

20 N-[2-(4-Carboxifenil)-1-metiletil]-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

25 Se calientan a reflujo en xileno 1,09 g de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina y 1,6 g de 1-(4-carbobenciloxifenil)propan-2-ona, en un aparato Dean-Stark, hasta que se ha recogido la cantidad teórica de agua. Se separa el disolvente, se agrega etanol y la mezcla se hidrogena a 70 psi (4,9 kg/cm²) y 50° durante 3 horas, empleando como catalizador 10 % de paladio en carbón. Por filtración del catalizador y evaporación del disolvente se obtiene el compuesto del título en forma de espuma.

30 γ (d_6 -DMSO): 8,95 (3H, d, J = 7 Hz), 6,8-7,4 (5H, m), 5,5 (2H, s + 1H, t), 3,65 (5H, ancha), 2,3-3,3 (5H, m), 2,0 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 21

Separación de los diastereoisómeros de N-{2-(4-carbometoxi-
fenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-
fenil)etanamina

La mezcla diastereoisomérica (1:1), preparada como en el Ejemplo 1, (4 g) se recrystaliza en 200 ml de acetato de etilo para dar 1,53 g de un producto (p.f. 140,5-143,5°) enriquecido en uno de los diastereoisómeros. Por recrystalización de este material en 100 ml de acetato de etilo se obtienen 0,8 g del diastereoisómero de punto de fusión más alto (pureza isomérica 97 %), p.f. 145,5-147,5°. Mediante una nueva recrystalización se obtiene un producto con una pureza isomérica del 99,5 %, p.f. 145,5-147,5°.

^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 19,80, 42,78, 51,78, 53,55, 54,81, 58,55, 71,57, 114,11, 124,93, 125,19, 127,28, 127,82, 128,93, 129,17, 129,48, 134,45, 145,54, 153,21, 166,19.

Evaporando el acetato de etilo de las aguas madres originales, se obtiene un aceite que se recoge en benceno y cuya cristalización se induce rascando las paredes para dar 1,81 g de un producto sólido, p.f. 92,5-94,5°. Por recrystalización de este material en 100 ml de acetato de etilo se obtienen 0,2 g de un sólido (p.f. 137,5-140,5°) que se desprecia. Se evapora el acetato de etilo y se agregan al residuo 20 ml de éter. Esta mezcla se deja a 0° durante 3 días y después se filtra para dar 0,64 g de un sólido (p.f. 97-100°) constituido por una mezcla 23:77 de los diastereoisómeros, como se demuestra por ^{13}C RMN. Por recrystalización de este sólido en 50 ml de acetato de etilo se forman 0,44 g de una sustancia que se desprecia. Por evaporación de las aguas madres se obtienen 0,2 g de un aceite que se recrystaliza

1 liza en 10 ml de benceno para dar 0,14 g del diastereoisó-
mero de punto de fusión más bajo (p.f. 70-73°), con una pu-
reza isomérica del 78 %.

5 ^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,10, 42,81, 51,84, 53,83, 55,14,
58,50, 71,82, 114,07, 124,88, 125,17, 127,37, 127,86, 129,00,
129,21, 129,53, 134,54, 145,59, 153,16, 166,19.

EJEMPLO 22

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-fenileta-
namina

10 Se calientan a reflujo 2,15 g de 2-hidroxi-2-fenileta-
namina y 3,0 g de 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona en 100
ml de benceno bajo un separador Dean-Stark hasta que se ha
recogido la cantidad teórica de agua. El disolvente se sus-
tituye por metanol y la mezcla se agita y enfría durante la
15 adición poco a poco de 3,0 g de borohidruro sódico. La mez-
cla se agita durante 2 horas, se evapora el disolvente y
el residuo se reparte en agua y cloroformo. El extracto or-
gánico se seca, se evapora y se recristaliza en hexano, p.f.
20 82-84° (mezcla 45:55 de diastereoisómeros) y en benceno/he-
xano, p.f. 121-122° (mezcla 80:20 de diastereoisómeros).

γ (CDCl_3): 8,97 (3H, d, J = 6 Hz), 6,85-7,60 (7H, m),
6,15 (3H, s), 5,33 (1H, m), 2,81 (2H, d, J = 8 Hz), 2,70
(5H, m), 2,04 (2H, d, J = 8 Hz).

25 ^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,15, 19,90; 53,82, 53,64;
55,03, 54,86; 71,91, 71,73.

EJEMPLO 23

N-{2-(4-Carbometoxi-2-clorofenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-
feniletanamina

30 El compuesto del título se obtiene en forma de hidroclo-
ruro como mezcla de diastereoisómeros, p.f. 145-147° (ben-

1 ceno-hexano) por el procedimiento del Ejemplo 22, sustituyen-
do la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometo-
xi-2-clorofenil)propan-2-ona.

5 γ (CDCl₃): 8,70 (3H, d, J = 6 Hz), 6,00-7,10 (5H, m),
6,17 (3H, s), 4,50 (1H, m), 1,60-3,20 (11H, m).

EJEMPLO 24

N-[2-(4-Carbometoxi-2-metoxifenil)-1-metiletil]-2-hidroxi-2-
feniletanamina

10 El compuesto del título se obtiene en forma de hemifuma-
rato como mezcla de diastereoisómeros, p.f. 102-104° (ace-
tato de etilo) por el procedimiento del Ejemplo 22, sustituyendo la 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona por 1-(4-carbometoxi-2-metoxifenil)propan-2-ona.

15 γ (d₆-DMSO): 8,92 (3H, d, J = 6 Hz), 6,50-7,60 (7H, m),
6,19 (6H, s), 5,05 (1H, m), 3,45 (2H, s), 2,30-2,80 (6H, m),
1,60-2,00 (4H, m).

EJEMPLO 25

N-[2-(4-Carbometoxifenil)etil]-2-hidroxi-2-feniletanamina

20 Se calientan a reflujo 0,8 g de fenilglioxal y 1,1 g
de 2-(4-carbometoxifenil)etanamina en 100 ml de benceno, bajo un separador Dean-Stark, hasta que se ha recogido la cantidad teórica de agua. El disolvente se sustituye por metanol y se agregan poco a poco y enfriando con hielo 2,0 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita durante 2 horas,
25 se evapora el disolvente y el residuo se reparte en agua y acetato de etilo. El extracto orgánico seco se evapora y cristaliza en benceno/hexano, p.f. 105-106°.

30 RMN (CDCl₃): 6,80-7,60 (8H, m), 6,18 (3H, s), 5,34 (1H, m), 2,94 (2H, d, J = 8 Hz), 2,77 (5H, m), 2,09 (2H, d, J = 8 Hz).

1

EJEMPLO 26

N-(2-(4-Carbometoxifenil)-1,1-dimetiletíl)-2-hidroxi-2-fenil-
etanamina

5

Se prepara el compuesto del título, p.f. 125° (bencend) por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1,1-dimetiletanamina.

10

γ (CDCl₃): 8,98 (6H, s), 6,90-7,60 (6H, m), 6,18 (3H, s), 5,38 (1H, m), 2,87 (2H, d, J = 8 Hz), 2,72 (5H, m), 2,12 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 27

N-(2-(4-Carbometoxifenil)etil)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-
etanamina

15

Se prepara el compuesto del título, p.f. 94-95° (bence-no), por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilglioxal por 2-clorofenilglioxal.

γ (CDCl₃): 6,78-7,54 (8H, m), 6,18 (3H, s), 4,89 (1H, m), 2,28-3,03 (6H, m), 2,11 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 28

20

N-(2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletíl)-2-(2-clorofenil)-2-
hidroxietanamina

25

Se prepara por el procedimiento del Ejemplo 25 el compuesto del título como mezcla 24:76 de diastereoisómeros, p.f. 109-110° (hexano) y como isómero puro de punto de fusión más alto, p.f. 115-117° (benceno), sustituyendo el fenilglioxal por 2-clorofenilglioxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

30

γ (CDCl₃): 8,97 (3H, d, J = 6 Hz), 6,75-7,72 (7H, m), 6,17 (3H, s), 5,01 (1H, m), 2,34-3,09 (6H, m), 2,11 (2H, d, J = 8 Hz).

1 ^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,24, 19,84; 68,81, 68,43.

EJEMPLO 29

N-[2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-(4-clorofenil)-2-
hidroxi-etanamina

5 Se prepara por el procedimiento del Ejemplo 25 el compuesto del título como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, p.f. 134-135° (benceno), sustituyendo el fenilglioxal por 4-clorofenilglioxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

10 γ (CDCl_3/d_6 -DMSO): 8,97 (3H, d, J = 6 Hz), 6,81-7,54 (7H, m), 6,16 (3H, s), 5,40 (1H, m), 2,30-2,92 (6H, m), 2,07 (2H, d, J = 8 Hz).

^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,14, 19,91; 71,28; 71,14.

EJEMPLO 30

15 N-[2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-etanamina

20 El compuesto del título se obtiene como mezcla 10:90 de diastereoisómeros, p.f. 131-135° (benceno-hexano) y como mezcla 63:37 de diastereoisómeros, p.f. 97-115° (hexano) por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilglioxal por 4-amino-3,5-diclorofenilglioxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

25 γ (d_6 -DMSO- CDCl_3): 8,95 (3H, d, J = 6 Hz), 6,90-7,50 (6H, m), 6,10 (3H, s), 5,45 (1H, m), 5,45 (2H, ancha), 2,90 (2H, s), 2,80 (2H, d, J = 8 Hz), 2,10 (2H, d, J = 8 Hz).

^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,17, 19,97.

30

EJEMPLO 31

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1,1-dimetiletíl}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

El compuesto del título se obtiene como hidrocioruro, p.f. 103-106° (acetato de etilo) por el procedimiento del Ejemplo 33, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-(4-benciloxi-2-clorofenil)-2-hidroxietanamina por N-{2-(4-carbometoxifenil)-1,1-dimetiletíl}-2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)-2-hidroxietanamina.

γ (d_6 -DMSO): 8,74 (6H, s), 6,60-7,10 (6H, m), 6,14 (3H, s), 5,45 (2H, s), 5,00 (1H, m), 3,16 (2H, d, J = 8 Hz), 2,40-3,00 (3H, m), 2,04 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 32

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etanamina

El compuesto del título se obtiene como mezcla de diastereoisómeros, p.f. 87-89° (éter) por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilgloxal por 4-metoxifenilgloxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

γ ($CDCl_3$): 8,98 (3H, d, J = 6 Hz), 6,80-7,70 (7H, m), 6,28 (3H, s), 6,16 (3H, s), 5,42 (1H, m), 3,18 (2H, d, J = 8 Hz), 2,60-2,98 (4H, m), 2,08 (2H, d, J = 8 Hz).

^{13}C RMN (d_6 -DMSO) ppm: 20,06, 19,84; 71,37, 71,29.

EJEMPLO 33

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-(2-cloro-4-hidroxifenil)-2-hidroxietanamina

Se hidrogena en etanol a la presión atmosférica a la temperatura ambiente, en presencia de paladio al 5 % en carbón, la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-(4-bencil-

1 oxi-2-clorofenil)-2-hidroxietanamina. Se separa el cataliza-
dor y el producto se recristaliza como hidrocioruro en ace-
tato de etilo, como mezcla 28:72 de diastereoisómeros, p.f.
194-195°.

5 γ (d_6 -DMSO): 8,79 (3H, d, J = 6 Hz), 6,20-7,50 (6H, m),
6,16 (3H, s), 4,67 (1H, m), 2,30-3,30 (5H, m), 2,07 (2H, d,
J = 8 Hz), 0,67 (1H, ancha).

EJEMPLO 34

10 N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-(3-amino-4-hidroxi-
fenil)-2-hidroxietanamina

El compuesto del título se prepara en forma de dihidro-
cloruro, p.f. 169-171° (etanol), como mezcla de diastereoisó-
meros, por el procedimiento del Ejemplo 33, sustituyendo la
15 N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-(4-benciloxi-2-clo-
rofenil)-2-hidroxietanamina por N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-
metiletíl}-2-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-2-hidroxietanamina.

γ (d_6 -DMSO): 8,81 (3H, d, J = 6 Hz), 6,2-7,3 (7H, m),
5,87 (1H, m), 6,18 (3H, s), 2,2-3,0 (5H, m), 2,08 (2H, d,
J = 8 Hz), 0,32 (2H, ancha).

EJEMPLO 35

20 N-{1-(R)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-hidroxi-2-(4-
hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

El compuesto del título se prepara como mezcla 1:1 de
diastereoisómeros, p.f. 86,5-88° (benceno), por el método
25 del Ejemplo 33, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-
metiletíl}-2-(4-benciloxi-2-clorofenil)-2-hidroxietanamina
por N-{1-(R)-2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletíl}-2-hidroxi-
2-(4-benciloxi-3-hidroximetil)feniletanamina.

γ (DMSO) idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 36

N-{1-(S)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

El compuesto del título se prepara como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, p.f. 88-89° (benceno), por el método del Ejemplo 35, sustituyendo el isómero 1(R) por el isómero 1(S).

Y (DMSO) idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 37

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonamidofenil)-2-hidroxietanamina

El compuesto del título se obtiene como mezcla 35:65 de diastereoisómeros, p.f. 133-140° (acetato de etilo) por el procedimiento del Ejemplo 33, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-benciloxi-2-clorofenil)-2-hidroxietanamina por N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-benciloxi-3-metanosulfonamidofenil)-2-hidroxietanamina.

Y (d_6 -DMSO): 9,10 (3H, d, J = 6 Hz), 7,00-7,50 (5H, m), 7,08 (3H, s), 6,18 (3H, s), 5,50 (1H, m), 4,16 (4H, ancha), 2,50-3,20 (5H, m), 2,10 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 38

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(3-acetamido-4-hidroxiifenil)-2-hidroxietanamina

El compuesto del título se obtiene en forma de hidrocloruro como mezcla 33:67 de diastereoisómeros, p.f. 154-156° (acetato de etilo) por el procedimiento del Ejemplo 33, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-benciloxi-2-clorofenil)-2-hidroxietanamina por N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(3-acetamido-4-benciloxifenil)-2-hidroxietanamina.

Y (d_6 -DMSO): 8,90 (3H, d, J = 6 Hz), 7,92 (3H, s), 6,30-

1 7,20 (6H, m), 6,19 (3H, s), 5,10 (1H, m), 3,95 (1H, m), 2,00-
3,20 (7H, m), 1,10 (1H, ancha), 0,55 (1H, s), 0,10 (1H, s).

EJEMPLO 39

5 N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-hidroxi-3-metil-
sulfonilmetilfenil)-2-hidroxietanamina

Se convierten 2,3 g de N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metil-
etil}-2-(4-benciloxi-3-metilsulfonilmetilfenil)-2-hidroxietana-
namina en el hidrocioruro y se hidrogena en 200 ml de etanol
en un hidrogenador Parr, a 50 psi (3,5 kg/cm²) y 25° duran-
10 te 2 horas, en presencia de 0,5 g de paladio al 10 % en car-
bón. Se separa el catalizador y el producto se aísla como mez-
cla de diastereoisómeros, p.f. 145-148° (metanol/éter).

15 γ (d₆-DMSO): 8,90 (3H, d, J = 6 Hz), 7,2 (3H, s), 6,20-
7,10 (6H, m), 6,20 (3H, s), 5,70 (2H, s), 5,00 (1H, m), 3,90
(1H, ancha), 2,40-3,10 (5H, m), 2,08 (2H, d, J = 8 Hz), 0,70
(1H, ancha), -0,10 (1H, ancha).

EJEMPLO 40

20 N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-hidroxi-3-ureido-
fenil)-2-hidroxietanamina

El compuesto del título se obtiene en forma de hidro-
cloruro como mezcla de diastereoisómeros por el procedimien-
to del Ejemplo 39, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-
1-metiletil}-2-(4-benciloxi-3-metilsulfonilmetilfenil)-2-hi-
droxietanamina por N-bencil-N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-me-
25 tiletil}-2-(4-benciloxi-3-ureidofenil)-2-oxoetanamina.

30 γ (CDCl₃): 9,00 (3H, d, J = 6 Hz), 6,70-7,60 (6H, m),
6,30 (3H, s), 5,45 (1H, m), 4,20-5,00 (2H, ancha), 3,75 (2H,
ancha), 3,25 (2H, s), 2,65 (2H, d, J = 8 Hz), 2,00-2,30 (3H,
m), 1,75 (1H, ancha).

1

EJEMPLO 41

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanamina

5

Se hidrogenan 3,0 g de N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina en una mezcla de 200 ml de etanol y 20 ml de cloroformo a 1 atmósfera y a la temperatura ambiente, en presencia de 150 mg de paladio al 5 % en carbón, hasta que la absorción de hidrógeno es completa. Se separa el catalizador y el producto se recristaliza como hidrocioruro en acetato de etilo, como mezcla 32,5:67,5 de diastereoisómeros, p.f. 103-107° (2,0 g).

10

15

γ (d_6 -DMSO): 8,88 (3H, d, J = 6 Hz), 7,90 (3H, s), 6,10-7,20 (7H, m), 6,20 (3H, s), 5,02 (1H, m), 2,70-3,30 (3H, m), 2,62 (2H, d, J = 8 Hz), 2,10 (2H, d, J = 8 Hz), 0,62 (1H, ancha).

EJEMPLO 42

N-{1-(S)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanamina

20

El compuesto del título se obtiene en forma de hidrocioruro como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, p.f. 110-113° (acetato de etilo) por el procedimiento del Ejemplo 41, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina por el isómero N-{1-(S)-2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina.

25

γ (d_6 -DMSO) idéntico al del Ejemplo 41.

30

1

EJEMPLO 43

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1,1-dimetiletíl}-2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

5

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilgloxal por 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilgloxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1,1-dimetiletanamina.

10

γ (d_6 -DMSO): 9,06 (6H, s), 7,10-7,60 (5H, m), 6,20 (3H, s), 5,39 (2H, s), 5,00 (1H, m), 4,88 (2H, s), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 2,40-3,00 (10H, m), 2,12 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 44

N-{2-(4-Carboxifenil)-1-metiletíl}-2-hidroxi-2-feniletanamina

15

Se calientan a reflujo 0,68 g de 2-hidroxi-2-feniletanamina y 1,34 g de 1-(4-carbobenciloxifenil)propan-2-ona en 50 ml de benceno, en un aparato Dean-Stark durante 2 horas. Se separa el disolvente y se agregan 50 ml de tetrahidrofurfano, 10 ml de benceno y 3 ml de agua seguidos de 0,9 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se deja a la temperatura ambiente durante la noche. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte en agua y éter. Se separan las capas y la capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico. Separando el disolvente se obtienen 1,67 g del compuesto del título en forma de éster bencílico. Este se disuelve en etanol y se hidrogena a 75 psi (5,2 kg/cm²) y 50° durante 4 horas. Filtrando y evaporando el disolvente se obtiene el compuesto del título, p.f. 180-190° (acetato de etilo/metanol).

20

25

γ (TFA-d): 8,5 (3H, d, J = 7 Hz), 5,85-7,45 (5H, m), 4,72 (1H, ancha), 2,6 (7H, m), 1,8 (2H, d, J = 8 Hz).

30

γ (d_6 -DMSO + D₂O + NaOD): 9,05 (3H, d, J = 7 Hz), 6,9-

1 7,7 (5H, m), 2,85 (2H, d, J = 8 Hz), 2,7 (5H, s), 2,17 (2H,
d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 45

5 N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-benciloxi-2-clo-
rofenil)-2-hidroxietanamina

Se prepara el compuesto del título como mezcla de di-
astereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilgloxal por 4-benciloxi-2-clorofenilgloxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

10 γ (CDCl₃): 8,92 (3H, d, J = 6 Hz), 6,72-7,71 (7H, m),
6,13 (3H, s), 5,00 (2H, s), 2,33-3,23 (12H, m), 2,03 (2H, d,
J = 8 Hz).

EJEMPLO 46

15 N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-benciloxi-3-ni-
trofenil)-2-hidroxietanamina

El compuesto del título se prepara como mezcla de di-
astereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilgloxal por 4-benciloxi-3-nitrofenilgloxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

20 γ (CDCl₃): 8,93 (3H, d, J = 6 Hz), 6,70-7,80 (7H, m),
6,14 (3H, s), 5,40 (1H, m), 4,81 (2H, s), 2,30-3,10 (10H, m),
2,02 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 47

25 N-{1-(R)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-
benciloxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

El compuesto del título se prepara como mezcla de di-
astereoisómeros por el método del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilgloxal por 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilgloxal y

30

1 la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 1-(R)-2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

Y (CDCl₃): 8,98 (3H, d, J = 6 Hz), 6,70-7,50 (7H, m),
6,17 (3H, s), 5,43 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,96 (2H, s), 7,16
5 (2H, d, J = 8 Hz), 2,45-3,00 (10H, m), 2,07 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 48

N-[1-(S)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

10 El compuesto del título se prepara por el método del Ejemplo 47, sustituyendo el isómero 1(R) por el isómero 1(S).

Y (CDCl₃) idéntico al del Ejemplo 47.

EJEMPLO 49

N-[2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-(4-benciloxi-3-metilsulfonilmetilfenil)-2-hidroxietanamina

15 El compuesto del título como mezcla de diastereoisómeros se prepara por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilglioxal por 4-benciloxi-3-metilsulfonilmetilfenilglioxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

20 Y (CDCl₃): 8,96 (3H, d, J = 6 Hz), 7,40 (3H, s), 6,90-7,60 (5H, m), 6,52 (2H, ancha), 6,20 (3H, s), 5,69 (2H, s), 5,35 (1H, m), 4,59 (2H, s), 2,40-3,20 (10H, m), 2,07 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 50

25 N-[2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-(4-benciloxi-3-metanosulfonamidofenil)-2-hidroxietanamina

30 El compuesto del título como mezcla de diastereoisómeros se prepara por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilglioxal por 4-benciloxi-3-metanosulfonamidofenil-glioxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-car

1 bometoxifenil)-1-metiletanamina.

γ (CDCl₃): 8,98 (3H, d, J = 6 Hz), 7,20 (3H, s), 6,90-7,50 (5H, m), 6,20 (3H, s), 6,00 (2H, ancha), 5,4 (1H, m), 4,96 (2H, s), 2,50-3,10 (10H, m), 2,15 (2H, d, J = 8 Hz).

5

EJEMPLO 51

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(3-acetamido-4-benciloxifenil)-2-hidroxietanamina

10 El compuesto del título se obtiene como mezcla diastereomérica por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilgloxal por 3-acetamido-4-benciloxifenil-gloxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

15 γ (CDCl₃): 8,98 (3H, d, J = 6 Hz), 7,94 (3H, s), 7,20 (6H, m), 6,20 (3H, s), 5,40 (1H, m), 4,95 (2H, s), 2,00-2,75 (11H, m), 1,70 (1H, ancha).

EJEMPLO 52

N-Bencil-N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(4-benciloxi-3-ureidofenil)-2-oxoetanamina

20 Se calientan a reflujo 3,1 g de 1-(4-benciloxi-3-ureidofenil)-2-bromoetanona y 4,85 g de N-bencil-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina en 50 ml de acetonitrilo, durante 2 horas. La solución se diluye con un volumen igual de éter, se filtra y el filtrado se diluye de nuevo con 200 ml de éter. La solución se lava con agua, se seca y evapora para dar el compuesto del título, p.f. 140-145° (acetato de etilo).

25

30 γ (CDCl₃): 9,00 (3H, d, J = 6 Hz), 6,70-7,60 (3H, m), 6,0-6,4 (4H, m), 6,20 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,32 (2H, ancha) 2,1-3,3 (17H, m), 1,20 (1H, d, J = 2 Hz).

30

1

EJEMPLO 53

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(3,5-dibenciloxifenil)-2-hidroxi-etanamina

5

El compuesto del título se obtiene como mezcla de diastereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 25, sustituyendo el fenilglioxal por 3,5-dibenciloxifenilglioxal y la 2-(4-carbometoxifenil)etanamina por 2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina.

10

γ (CDCl_3): 8,95 (3H, d, J = 6 Hz), 6,90-7,60 (6H, m), 6,18 (3H, s), 5,02 (4H, s), 3,20-3,60 (3H, m), 2,71 (2H, d, J = 8 Hz), 2,40-2,70 (10H, m), 2,02 (2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 54

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etanamina

15

El compuesto del título se obtiene en forma de hidrocloreuro como mezcla 33:67 de diastereoisómeros, p.f. 118-120° (acetato de etilo) por el procedimiento del Ejemplo 41, sustituyendo la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina por N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-(3,5-dibenciloxifenil)-2-hidroxi-etanamina.

20

γ (d_6 -DMSO): 8,90 (3H, d, J = 6 Hz), 6,80-7,70 (7H, m), 6,16 (3H, s), 5,48 (1H, m), 3,60-3,90 (3H, m), 2,62 (2H, d, J = 8 Hz), 2,04 (2H, d, J = 8 Hz).

25

EJEMPLO 55

N-{2-(3,4-Dicarbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

30

El compuesto del título (p.f. 124-129°, cristalizado en benceno) se prepara como mezcla 37:63 de diastereoisómeros por el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 1-(4-carbo

1 metoxifenil)propan-2-ona por 1-(3,4-dicarbometoxifenil)propan-
2-ona.

5 γ (d_6 -DMSO): 9,1 (3H, d, J = 7 Hz), 7,0-7,7 (5H, m), 6,3
(6H, s), 5,5 (2H, s + 1H, t), 4,5-5,8 (4H, ancha), 2,2-3,5
(6H, m).

EJEMPLO 56

N-[2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil]-2-hidroxi-2-(4-hidro-
xi-3-hidroximetilfenil)etanamina

10 Se agita a reflujo durante 4 horas una solución de
70 g de 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-ona y 66,7 g de 2-hi-
droxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina en 1750 cm³
de etanol. Se enfría la solución y se agrega a una suspensión
de 20 g de paladio al 10 % en carbón (Johnson Matthey tipo
15 87L) en 50 cm³ de etanol y la mezcla resultante se hidrogena
a 90 psi (6,3 kg/cm²) y 50-55° durante 18 horas. Se filtra
la mezcla a través de un lecho de Claraid, el residuo se la-
va con etanol (alrededor de 500 cm³) y el filtrado se evapo-
ra a presión reducida para dar una goma viscosa. Esta goma
se disuelve en 100 cm³ de acetato de etilo caliente y se se-
para por decantación de una pequeña cantidad de un aceite
20 pardo residual. Al permanecer en reposo cristaliza un sólido
blanco que se filtra, se lava con unos 100 cm³ de éter
dietílico y se seca para dar 56,3 g del compuesto del título
(43 %), p.f. 139-141°. (¹³C RMN indica que se trata de una
mezcla 7:3 de los diastereoisómeros). Dejando en reposo,
25 cristalizan del filtrado dos masas adicionales del compuesto
del título, dando un rendimiento de 84,7 g (64,7 %).

30 Repitiendo este experimento, se prolonga el tiempo de
reacción hasta 24 horas sin modificar significativamente el
rendimiento. En otra repetición, se obtiene un rendimiento

1 medio de reacción de 72 g (55 %) en tres masas, como sigue:
masa 1, 44 g (34 %), p.f. 139-141°; masa 2, 16 g (12 %), p.f.
118-120°; masa 3, 12 g (9 %), p.f. 88-90°.

5 En varios experimentos, la segunda y/o la tercera masa se obtiene concentrando el filtrado a 600-700 cm³. Agregando de vez en cuando acetato de etilo a la goma, cristaliza el producto. En algunas repeticiones, la goma inicial se trituró con éter dietílico antes de recristalizarla en acetato de etilo.

10

EJEMPLO 57

Diastereoisómero de punto de fusión más alto de la N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina

15

Se mezclaron varias muestras distintas del compuesto del título producidas por el procedimiento del Ejemplo 56 (36 g, p.f. 133-144°) y se disolvieron en 1400 cm³ de acetato de etilo a ebullición, se trataron con 1 g de carbón activo y se filtraron en caliente. El filtrado agitado a 45-50° se sembró con una muestra del diastereoisómero puro, relación 95:5 (2 g) y se continuó agitando durante 3 horas durante las cuales cristalizó un sólido blanco. Este sólido se recogió, se lavó con unos 100 cm³ de éter dietílico y se secó para dar 26 g del compuesto del título (recuperación: 72 %, con exclusión de los cristales de siembra), p.f. 148°.

20

25

El análisis de sililación por cromatografía de gas-líquido indicó que el producto era una mezcla 98:2 de los diastereoisómeros.

EJEMPLO 58

N-{2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-feniletanamina

30

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de

1 3,6 g de 2-hidroxi-2-feniletanamina y 5,0 g de 1-(4-carbome-
toxicfenil)propan-2-ona en 200 ml de etanol. La solución se
hidrogena en presencia de 2,0 g de paladio al 10 % en carbón,
5 en un hidrogenador Parr, a una presión de hidrógeno de 60 psi
(4,2 kg/cm²) y a 60°, durante 6 horas. Se separa el cataliza-
dor y el disolvente se evapora para dar 7,5 g del compuesto
del título como mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

EJEMPLO 59

10 Separación de los diastereoisómeros de N-{2-(4-carbometoxi-
fenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-feniletanamina

15 El aceite del Ejemplo 59 se recoge en 7,5 ml de meta-
nol y se deja en reposo a 4° durante 16 horas. Los cristales
que se recogen (2,0 g), p.f. 124-124,5°, están constituidos
por una mezcla 8:92 de diastereoisómeros, como se demuestra
por ¹³C RMN.

20 Se obtienen 1,5 g de una segunda masa, p.f. 115-120°,
por adición de éter a las aguas madres. ¹³C RMN (d₆-DMSO)
ppm: 20,12, 42,85, 51,85, 53,81, 55,03, 71,90, 125,87, 126,67,
127,83, 129,00, 129,54, 144,56, 145,60, 166,21.

25 Las aguas madres se evaporan a un aceite que se crista-
liza en 75 ml de hexano para dar 0,25 g de cristales incol-
ros, p.f. 83-84°, constituidos por una mezcla 86,5:13,5 de
diastereoisómeros como se demuestra por ¹³C RMN. ¹³C RMN
(d₆-DMSO) ppm: 19,90, 42,87, 51,84, 53,64, 54,86, 71,73,
125,86, 126,69, 127,82, 129,00, 129,53, 144,54, 145,59, 166,20.

EJEMPLO 60

Composición

30 (a) Pueden mezclarse los siguientes ingredientes e in-
troducirse en una cápsula de gelatina dura de dos piezas.

| | | |
|---|--------------------|--------|
| 1 | Ingrediente activo | 20 mg |
| | Lactosa | 200 mg |

Esta formulación es adecuada para administración por vía oral al hombre.

5 (b) Pueden mezclarse los siguientes ingredientes e introducirse en una cápsula de gelatina dura:

| | |
|----------------------------|--------|
| Compuesto del Ej. 21 | |
| (punto de fusión más alto) | 20 mg |
| Lactosa | 200 mg |

10 Esta formulación es adecuada para la administración por vía oral al hombre.

DESCRIPCION 1

1-(4-Carbometoxifenil)propan-2-ona

15 Se añaden 131 g de metabisulfito sódico en 300 ml de agua a 37,5 g de 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-onoxima en 200 ml de metanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se agregan 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se extrae la mezcla con cloroformo y los extractos clorofórmicos combinados se lavan
20 con agua y después con solución de bicarbonato sódico. La capa clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar el compuesto del título en forma de aceite, p.e. 126-129°/0,7 mm, que cristaliza al permanecer en reposo, p.f. 40-47°.

25 γ (CDCl₃): 7,88 (3H, s), 6,28 (2H, s), 6,14 (3H, s), 2,77 (2H, d, J = 8 Hz), 2,04 (2H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 2

1-(3-Carbometoxifenil)propan-2-ona

30 Se añaden gota a gota, a lo largo de una hora, 207 ml de ácido clorhídrico concentrado a una suspensión de 32,94 g

1 de 1-(4-carbometoxifenil)-2-nitroprop-1-eno y 32,94 g de hie-
rro en polvo en metanol a reflujo. La solución se refluye du-
rante una hora más, se enfría, se agregan 500 ml de agua y
5 se evapora el metanol. El residuo se extrae tres veces con
éter y las capas etéreas combinadas se lavan tres veces con
agua y tres veces con una solución de bicarbonato sódico. La
capa etérea se seca sobre sulfato magnésico y se evapora pa-
ra dar 19,1 g del compuesto del título, p.e. 130-140°/2 mm.

10 γ (CDCl₃): 7,85 (3H, s), 6,28 (2H, s), 6,15 (3H, s),
2,7 (2H, m), 1,9-2,3 (2H, m).

DESCRIPCION 3

1-(4-Carbometoxi-3-hidroxifenil)propan-2-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma idéntica
a la descrita en la Descripción 2, empleando 1-(4-carbometo-
xi-3-hidroxifenil)-2-nitroprop-1-eno.

γ (CDCl₃): 7,85 (3H, s), 6,35 (2H, s), 6,09 (3H, s),
3,28 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 3,20 (1H, d, J = 2 Hz),
2,23 (1H, d, J = 9 Hz), -0,71 (1H, s, desaparece con D₂O).

DESCRIPCION 4

1-(3-Carbometoxi-4-hidroxifenil)propan-2-ona

20 El compuesto del título se prepara de forma idéntica
a la descrita en la Descripción 2, empleando 1-(3-carbometo-
xi-4-hidroxifenil)-2-nitroprop-1-eno.

25 γ (CDCl₃): 7,85 (3H, s), 6,4 (2H, s), 6,1 (3H, s), 3,1
(1H, d, J = 8 Hz), 2,7 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 2,37
(1H, d, J = 2 Hz), -0,75 (1H, s, desaparece con D₂O).

DESCRIPCION 5

1-(4-Carbometoxifenil)butan-2-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma idéntica
a la descrita en la Descripción 2, empleando 1-(4-carbometo-

1 xifenil)-2-nitrobut-1-eno.

γ (CDCl_3): 9,0 (3H, t, J = 7 Hz), 7,53 (2H, q, J = 7 Hz),
6,3 (2H, s), 6,15 (3H, s), 3,24 (2H, d, J = 8 Hz), 2,05 (2H,
d, J = 8 Hz).

5 DESCRIPCION 6

1-(4-Carbometoxi-3-metilfenil)propan-2-ona

Se prepara el compuesto del título, (p.e. 130°/0,2 mm)
de forma idéntica a la descrita en la Descripción 2, emplean-
do 1-(4-carbometoxi-3-metilfenil)-2-nitroprop-1-eno.

10 γ (CDCl_3): 7,85 (3H, s), 7,42 (3H, s), 6,3 (2H, s), 6,15
(3H, s), 2,9 (2H, m), 2,05 (1H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 7

1-(4-Carbometoxi-2-metoxifenil)propan-2-ona

15 Se prepara el compuesto del título, p.e. 156-158°/0,7
mm, de forma idéntica a la descrita en la Descripción 1, em-
pleando 1-(4-carbometoxi-2-metoxifenil)propan-2-onoxima.

γ (CDCl_3): 7,85 (3H, s), 6,25 (2H, s), 6,13 (3H, s),
6,07 (3H, s), 2,77 (1H, d, J = 8 Hz), 2,37 (1H, s), 2,30 (1H,
d, J = 8 Hz).

20 DESCRIPCION 8

1-(4-Carbometoxi-3-metoxifenil)propan-2-ona

Se prepara el compuesto del título, p.e. 160°/1 mm,
de forma idéntica a la descrita en la Descripción 1, emplean-
do 1-(4-carbometoxi-3-metoxifenil)propan-2-onoxima.

25 γ (CDCl_3): 7,88 (3H, s), 6,33 (2H, s), 6,17 (3H, s + 3H,
s), 3,20 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 3,20 (1H, d, J = 2 Hz),
2,25 (1H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 9

1-(3-Carbometoxi-4-metoxifenil)propan-2-ona

30 Una mezcla de 3,0 g de 1-(3-carbometoxi-4-hidroxifenil

1 propan-2-ona, 5,0 g de yodometano y 7,0 g de carbonato potásico se calienta a reflujo en acetona hasta que la cromatografía en capa fina indica que no hay material de partida (aproximadamente 6 horas). Se enfría la mezcla, se filtra
5 y evapora. El residuo se reparte en éter y agua y las capas se separan. La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 3,2 g del compuesto del título.

10 γ (CDCl_3): 7,84 (3H, s), 6,35 (2H, s), 6,1 (3H, s), 3,05 (1H, d, J = 8 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 2,36 (1H, d, J = 2 Hz).

DESCRIPCION 10

1-(4-Carbometoxifenoxi)propan-2-ona

15 Se calienta a reflujo en acetona durante 4 horas una mezcla de 30,4 g de 4-hidroxibenzoato de metilo, 18,5 g de cloroacetona, 54 g de carbonato potásico y 33,3 g de yoduro potásico. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra el sólido y se separa el disolvente. El residuo se reparte en agua y éter, se separan las capas y la capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente
20 se obtienen 36 g del compuesto del título.

γ (CDCl_3): 7,75 (3H, s), 6,11 (3H, s), 5,39 (2H, s), 3,09 (2H, d, J = 9 Hz), 2,0 (2H, d, J = 9 Hz).

DESCRIPCION 11

Acido 4-acetonilbenzoico

25 Se agregan gota a gota 367 ml de ácido clorhídrico concentrado a una mezcla de 61,17 g de 1-(4-carboxifenil)-2-nitroprop-1-eno y 61,17 g de hierro en polvo en 500 ml de dioxano a reflujo. Se continúa calentando durante una hora después de terminada la adición. Se enfría la solución, se
30 agrega agua, se evapora el dioxano y el residuo se extrae

1 con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtiene un sólido que se recristaliza en acetato de etilo para dar 26 g del compuesto del título.

5 γ (d_6 -DMSO): 7,83 (3H, s), 6,14 (2H, s), 2,69 (2H, d, J = 9 Hz), 2,05 (2H, d, J = 9 Hz).

DESCRIPCION 12

Cloruro de 4-acetonilbenzoilo

10 Se agregan 1,45 ml de cloruro de tionilo a 3,56 g de ácido 4-acetonilbenzoico en benceno y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Se evapora el benceno para dar 2,61 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo, p.e. 135-140°/0,5 mm.

15 γ ($CDCl_3$): 7,78 (3H, s), 6,17 (2H, s), 2,63 (2H, d, J = 9 Hz), 1,88 (2H, d, J = 9 Hz).

DESCRIPCION 13

1-(4-Carboetoxifenil)propan-2-ona

20 Se prepara el compuesto del título de forma idéntica a la descrita en la Descripción 2, empleando 1-(4-carboetoxifenil)-2-nitroprop-1-eno y sustituyendo el disolvente por etanol.

25 γ ($CDCl_3$): 8,62 (3H, t, J = 7 Hz), 7,87 (3H, s), 6,29 (2H, s), 5,64 (2H, q, J = 7 Hz), 2,76 (2H, d, J = 9 Hz), 2,0 (2H, d, J = 9 Hz).

DESCRIPCION 14

1-(4-Carboisopropoxifenil)propan-2-ona

30 Se agregan 30 ml de isopropanol a 2,61 g de cloruro de 4-acetonilbenzoilo y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 3 días. Por separación del disolvente se obtiene el compuesto del título en forma de aceite.

1 γ (CDCl_3): 8,66 (3H, d, J = 7 Hz), 7,88 (3H, s), 6,28 (2H, s), 4,78 (1H, ancha, J = 7 Hz), 2,80 (2H, d, J = 9 Hz), 2,04 (2H, d, J = 9 Hz).

5 DESCRIPCION 15

1-(4-N-Metilcarboxamidofenil)propan-2-ona

 Se hace pasar monometilamina a través de una solución de 4,05 g de cloruro de 4-acetonilbenzofilo en éter. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo que se reparte en cloroformo y ácido clorhídrico 2N. Se separan las capas y la capa orgánica se seca. Por separación del disolvente se obtienen 3,51 g del compuesto del título.

10 γ (d_6 -DMSO/ CDCl_3): 7,86 (3H, s), 7,15 + 7,06 (3H, s, s), 6,28 (2H, s), 2,80 (2H, d, J = 9 Hz), 2,18 (2H, d, J = 9 Hz), 2,83 (1H, ancho).

15 DESCRIPCION 16

1-(4-Pivaloiloximetiloxicarbonilfenil)propan-2-ona

 Se agregan 0,48 g de hidruro sódico a 3,56 g de ácido 4-acetonilbenzoico en acetonitrilo y la solución se calienta a reflujo durante media hora. Después se añaden 3,02 g de pivalato de clorometilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 22 horas. Se separa el acetonitrilo, el residuo se reparte en éter y agua y la capa orgánica se separa y se lava dos veces con una solución de bicarbonato sódico. La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar el compuesto del título que se cristaliza y recristaliza en hexano.

20 γ (CDCl_3): 8,77 (9H, s), 7,82 (3H, s), 6,25 (2H, s), 4,02 (2H, s), 2,73 (2H, d, J = 9 Hz), 1,96 (2H, d, J = 9 Hz).

1

DESCRIPCION 17

1-(4-Carbometoxifenil)butan-3-ona

5

10

15

20

Se agregan 0,95 g de hidruro sódico a 5,2 g de acetato de etilo en tetrahidrofurano y la solución se calienta durante media hora. Se añaden 9,36 g de 4-bromometilbenzoato de metilo en tetrahidrofurano y la solución se calienta a reflujo durante 20 horas. Se separa el disolvente y el residuo se reparte en éter y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 9,4 g del β -cetoéster intermedio como mezcla de los tautómeros ceto-enol. A esta mezcla se agregan 120 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 % y se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La capa acuosa se extrae con éter, se acidula y se calienta a reflujo durante una hora. La solución se enfría a la temperatura ambiente, depositándose cristales de 1-(4-carboxifenil)butan-3-ona. Calentando a reflujo estos cristales con metanol que contiene ácido sulfúrico durante 15 horas se obtienen 3,26 g del compuesto del título, p.e. 126-132°/0,4 mm.

γ (CDCl₃): 7,9 (3H, s), 6,85-7,45 (4H, m), 6,15 (3H, s), 2,85 (2H, d, J = 9 Hz), 2,1 (2H, d, J = 9 Hz).

DESCRIPCION 18

1-(4-Carbometoxifenil)pentan-4-ona

25

Se prepara el compuesto del título, p.e. 148-151°/0,8 mm, de forma idéntica a la descrita en la Descripción 17, empleando 4-(2-bromoetil)benzoato de metilo (preparado de forma análoga al éster etílico - E.L. Foreman y S.M. McElvain J.Amer.Chem.Soc. 1940, 62, 1435).

30

γ (CDCl₃): 8,0-8,2 (2H, m), 7,86 (3H, s), 7,1-7,7 (4H, m), 6,1 (3H, s), 2,7 (2H, d, J = 9 Hz), 1,95 (2H, d, J = 9 Hz).

1

DESCRIPCION 19

1-(4-Carbometoxi-2-fluorfenil)propan-2-ona

Se prepara el compuesto del título, p.e. 121-128°/1 mm, de forma idéntica a la descrita en la Descripción 2, empleando 1-(4-carbometoxi-2-fluorfenil)-2-nitroprop-1-eno.

5

γ (CDCl_3): 7,78 (3H, s), 6,2 (2H, s), 6,1 (3H, s), 2,72 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 2,1-2,4 (2H, m).

DESCRIPCION 20

1-(4-Carbometoxi-2-clorofenil)propan-2-ona

10

Se prepara el compuesto del título de forma idéntica a la descrita en la Descripción 1, empleando 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-onoxima.

γ (CDCl_3): 7,82 (3H, s), 6,15 (3H, s + 2H, s), 1,85-2,85 (3H, m).

15

DESCRIPCION 21

1-(4-Carbometoxifenil)octan-7-ona

20

Se agrega gota a gota bajo nitrógeno un equivalente de n-butil-lítio a una solución de 5,0 g de etilencetal de heptan-1-in-7-ona en éter, a la temperatura del baño de sal y hielo, adquiriendo un intenso color rojo. La solución se agita a esta temperatura durante 40 minutos. Esta solución se agrega a una solución de 5,3 g de 4-carbometoxibenzaldehído a la misma temperatura, produciéndose un precipitado gris. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente. Se agrega agua, se separan las capas y la capa etérea se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtiene un aceite que se cromatografía en 300 g de sílice. Por elución con éter se obtienen 5 g del etilencetal de 1-(4-carbometoxifenil)-1-hidroxiocetan-2-in-7-ona en forma de aceite transparente.

25

30

1 γ (CDCl_3): 8,77 (3H, s), 8,35 (4H, m), 7,75 (2H, t, $J = 7$ Hz), 6,85 (1H, ancho), 6,16 (3H, s + 4H, s), 4,52 (1H, s), 2,45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 2,0 (2H, d, $J = 8$ Hz).

5 El aceite anterior se disuelve en etanol y se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica empleando paladio al 10 % en carbón hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla, se evapora y el residuo se trata con metanol/HCl 5N a la temperatura ambiente durante una hora para dar el compuesto del título.

10 γ (CDCl_3): 8,05-9,05 (8H, m), 7,92 (3H, s), 7,61 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,36 (2H, t, $J = 7$ Hz), 6,16 (3H, s), 2,8 (2H, d, $J = 8$ Hz), 2,05 (2H, d, $J = 8$ Hz).

DESCRIPCION 22

15 1-(4-Carbobenciloxifenil)propan-2-ona

Se calientan a reflujo durante 4 horas 3,92 g de cloruro de 4-acetonilbenzoilo y 2,16 g de alcohol bencílico y después se deja a la temperatura ambiente durante 48 horas. Por separación del disolvente se obtiene el compuesto del título.

20 γ (CDCl_3): 7,9 (3H, s), 6,32 (2H, s), 4,69 (2H, s), 2,78 (2H, d, $J = 8$ Hz), 2,70 (5H, m), 1,99 (2H, d, $J = 8$ Hz).

DESCRIPCION 23

25 1-(4-Carbometoxifenil)propan-2-onoxima

Se agitan 31,0 g de 1-(4-carbometoxifenil)-2-nitroprop-1-eno en 900 ml de tetrahidrofurano con amalgama de aluminio, preparada de la forma habitual a partir de 13,5 g de aluminio y 6,9 g de cloruro mercúrico. La mezcla se enfría en hielo y se continúa agitando hasta que la reacción es completa. La suspensión se filtra a través de Celite y el

30

1 filtrado se evapora para dar 17,0 g de un sólido crema.

γ (CDCl_3): 8,27 (3H, s), 6,22 (2H, s), 6,13 (3H, s), 2,63 (2H, d, J = 8 Hz), 1,95 (2H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 24

5 1-(4-Carbometoxi-2-metoxifenil)propan-2-onoxima

Se prepara el compuesto del título de forma idéntica a la descrita en la Descripción 23, empleando 1-(4-carbometoxi-2-metoxifenil)-2-nitroprop-1-eno.

10 γ (CDCl_3): 8,27 (3H, s), 6,22 (2H, s), 6,11 (3H, s + 3H, s), 2,77 (1H, d, J = 8 Hz), 2,45 (1H, s), 2,37 (1H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 25

1-(4-Carbometoxi-3-metoxifenil)propan-2-onoxima

15 Se prepara el compuesto del título de forma idéntica a la descrita en la Descripción 23, empleando 1-(4-carbometoxi-3-metoxifenil)-2-nitroprop-1-eno.

γ (CDCl_3): 8,2 (3H, s), 6,29 (2H, s), 6,17 (3H, s + 3H, s), 3,30 (1H, d, J = 8 Hz), 3,15 (1H, s), 2,29 (1H, d, J = 8 Hz), 2,29-3,5 (1H, ancha).

20 DESCRIPCION 26

1-(4-Carbometoxi-2-clorofenil)propan-2-onoxima

Se prepara el compuesto del título de forma idéntica a la descrita en la Descripción 23, empleando 1-(4-carbometoxi-2-clorofenil)-2-nitroprop-1-eno.

25 γ (d_6 -DMSO/ CDCl_3): 8,22 (3H, s), 6,10 (3H, s + 2H, s), 1,8-2,8 (3H, m), 0,2-1,2 (1H, ancha).

DESCRIPCION 27

1-(4-Carbometoxifenil)-2-nitroprop-1-eno

30 Se calientan a reflujo 101,8 g de 4-carbometoxibenzaldehído y 80,7 ml de n-butilamina en 500 ml de benceno, bajo un

1 separador Dean-Stark, hasta que se ha recogido la cantidad
teórica de agua. Se evapora el benceno y el aceite residual
se recoge en 300 ml de ácido acético glacial. Se agregan
5 108,5 ml de nitroetano y la mezcla se agita y calienta a
95-105° durante una hora. El producto cristaliza al enfriar
(87,9 g).

γ (CDCl_3): 7,58 (3H, s), 6,11 (3H, s), 2,55 (2H, d, 8
Hz), 1,94 (2H, d, 8 Hz), 1,97 (1H, s).

DESCRIPCION 28

10 1-(3-Carbometoxifenil)-2-nitroprop-1-eno

El compuesto del título se prepara de forma idéntica
a la descrita en la Descripción 27, empleando 3-carbometoxi-
benzaldehído.

15 γ (CDCl_3): 8,05 (3H, s), 6,08 (3H, s), 2,25-2,5 (2H, m),
1,7-2,0 (3H, s).

DESCRIPCION 29

1-(3-Carbometoxi-4-hidroxifenil)-2-nitroprop-1-eno

20 El compuesto del título se prepara de forma idéntica
a la descrita en la Descripción 27, empleando 3-carbometoxi-
4-hidroxibenzaldehído.

γ (d_6 -DMSO): 7,59 (3H, s), 6,08 (3H, s), 2,94 (1H, d,
J = 8 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 2,09 (1H, d,
J = 2 Hz), 2,0 (1H, s), 0,8 (1H, ancho).

DESCRIPCION 30

25 1-(4-Carbometoxi-3-hidroxifenil)-2-nitroprop-1-eno

El compuesto del título se prepara de forma idéntica
a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxi-3-
hidroxibenzaldehído.

30 γ (CDCl_3): 7,59 (3H, s), 6,02 (3H, s), 3,07 (1H, d, J =
9 Hz), 3,00 (1H, s), 2,1 (1H, d, J = 9 Hz), 2,04 (1H, s),

1 -0,02 (1H, s).

DESCRIPCION 31

1-(4-Carbometoxi-3-metilfenil)-2-nitroprop-1-eno

5 El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxi-3-metilbenzaldehído.

γ (CDCl₃): 7,6 (3H, s), 7,46 (3H, s), 6,16 (3H, s), 2,5 (1H, d, J = 8 Hz), 2,46 (1H, s), 2,08 (1H, d, J = 8 Hz), 1,94 (1H, s).

10

DESCRIPCION 32

1-(4-Carbometoxi-2-metoxifenil)-2-nitroprop-1-eno

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxi-2-metoxibenzaldehído.

15

γ (CDCl₃): 7,66 (3H, s), 6,08 (3H, s), 2,68 (1H, d, J = 8 Hz), 2,38 (1H, s), 2,29 (1H, d, J = 8 Hz), 1,8 (1H, s).

DESCRIPCION 33

1-(4-Carbometoxi-3-metoxifenil)-2-nitroprop-1-eno

20

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxi-3-metoxibenzaldehído.

γ (CDCl₃): 7,59 (3H, s), 6,2 (3H, s), 6,14 (3H, s), 2,77 (1H, d, J = 8 Hz), 2,68 (1H, s), 2,24 (1H, d, J = 8 Hz), 1,9 (1H, s).

25

DESCRIPCION 34

1-(4-Carbo etoxifenil)-2-nitroprop-1-eno

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carboetoxiben-zaldehído.

30

γ (d₆-DMSO): 8,68 (3H, t, J = 7 Hz), 7,62 (3H, s), 5,64

1 (2H, q, J = 7 Hz), 2,3 (2H, d, J = 9 Hz), 1,94 (2H, d, J = Hz), 1,86 (1H, s).

DESCRIPCION 35

1-(4-Carbometoxifenil)-2-nitrobut-1-eno

5 El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxibenzaldehído y 1-nitropropano.

10 Y (d_6 -DMSO): 8,8 (3H, t, J = 7 Hz), 8,08 (3H, s), 7,19 (2H, q, J = 7 Hz), 6,12 (3H, s), 2,38 (2H, d, J = 8 Hz), 1,97 (2H, d, J = 8 Hz), 1,97 (1H, s).

DESCRIPCION 36

1-(4-Carboxifenil)-2-nitrobut-1-eno

15 El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carboxibenzaldehído y 2 equivalentes de n-butilamina.

Y (d_6 -DMSO): 7,61 (3H, s), 2,42 (2H, d, J = 8 Hz), 2,02 (2H, d, J = 8 Hz), 1,95 (1H, s).

DESCRIPCION 37

1-(4-Carbometoxi-2-fluorfenil)-2-nitroprop-1-eno

20 El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxi-2-fluorbenzaldehído.

Y ($CDCl_3$): 7,61 (3H, s), 6,02 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz), 1,95-2,2 (2H, m), 1,85 (1H, s).

25

DESCRIPCION 38

1-(4-Carbometoxi-2-clorofenil)-2-nitroprop-1-eno

El compuesto del título, p.f. 74-77°, se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 27, empleando 4-carbometoxi-2-clorobenzaldehído.

30

Y ($CDCl_3$): 7,65 (3H, s), 6,05 (3H, s), 1,6-2,7 (4H, m).

DESCRIPCION 42

4-Carbometoxi-2-fluorbenzaldehido

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita por F. Irreverre y colaboradores, J.Biol.Chem., 1961, 236, 1093, empleando 2-flúor-4-metilbenzoato de metilo.

γ (CDCl₃): 6,1 (3H, s), 2,0-2,45 (3H, m), -0,45 (1H, s).

DESCRIPCION 43

4-Carbometoxi-2-clorobenzaldehido

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la de la Descripción 39, empleando bromuro de 4-carbometoxi-2-clorobencilo.

γ (CDCl₃): 6,06 (3H, s), 1,80-2,15 (3H, m), -0,50 (1H, s).

DESCRIPCION 44

Bromuro de 4-carbometoxi-3-metoxibencilo

Se agregan 45,3 g de N-bromosuccinimida a 45,8 g de 2-metoxi-4-metilbenzoato de metilo en aproximadamente 1 litro de tetracloruro de carbono conteniendo trazas de peróxido de dibenzofilo. La suspensión se calienta a reflujo hasta que ya no persiste el color naranja y después se enfría, se filtra y el filtrado se evapora para dar el compuesto del título, p.e. 136-144°/7 mm.

γ (CDCl₃): 6,17 (3H, s), 6,13 (3H, s), 5,59 (2H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 2,3 (1H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 45

Bromuro de 4-carbometoxi-2-metoxibencilo

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la de la Descripción 44, empleando 3-metoxi-4-metilbenzoato de metilo.

γ (CDCl₃): 6,1 (3H, s), 6,06 (3H, s), 5,45 (2H, s), 2,2-2,8 (3H, m).

DESCRIPCION 46

Bromuro de 4-carbometoxi-3-metilbencilo

1
5
10
15
Se agregan 44,9 g de N-bromosuccinimida a una solución de 41,36 g de 2,4-dimetilbenzoato de metilo en tetracloruro de carbono que contiene trazas de peróxido de dibenzofilo. La mezcla se calienta a reflujo hasta que ya no persiste el color naranja y después se enfría, se filtra y el filtrado se evapora dando un aceite. Este se destila hasta que se han recogido unos 16 g de destilado, p.f. 98-140°/0,8-5 mm (producto de partida). Después el residuo se calienta a la presión atmosférica hasta que ya no se desprende bromuro de metilo para dar una mezcla del compuesto del título y 4-metilftalida. Por adición de éter de petróleo caliente y filtración de la ftalida se obtiene, después de evaporar, el compuesto del título.

γ (CDCl₃): 7,48 (3H, s), 6,21 (3H, s), 5,65 (2H, s), 2,6-2,93 (2H, m), 2,18 (1H, d, J = 8 Hz).

DESCRIPCION 47

Hidrocloruro de 4-carbometoxi- α -metilbencilamina

20
25
Se disuelven 10 g de la oxima de 4-acetilbenzoato de metilo en 150 ml de etanol y 25 ml de cloroformo y se hidrogena a 75 psi (5,2 kg/cm²) y 60° durante 24 horas, empleando óxido de platino como catalizador. Se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se evapora y el residuo se recristaliza en acetato de etilo/metanol para dar 3 g del compuesto del título (primera masa).

γ (d₆-DMSO): 8,45 (3H, d, J = 7 Hz), 6,18 (3H, s), 5,54 (1H, q, J = 7 Hz), 2,34 (2H, d, J = 7 Hz), 2,05 (2H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, s, desaparece con D₂O).

1

DESCRIPCION 48

1-(S)-(+)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletanamina

5

El compuesto del título se prepara a partir de 1-(S)-(+)-2-fenil-1-metiletanamina por el método descrito por F.F. Blicke y W.M. Lilienfield, J.Amer.Chem.Soc. 1943, 65, 2377, a partir del éster etílico. Por recristalización del hidrocioruro se obtienen agujas incoloras, p.f. 210-212°, $[\alpha]_D^{20} + 8,9^\circ$ (al 5 % en CH₃OH).

10

DESCRIPCION 49

1-(R)-(-)-2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletanamina

El compuesto del título, p.f. 210-211° (metanol/acetato de etilo), $[\alpha]_D^{20} - 8,7^\circ$ (al 5 % en CH₃OH), se prepara por el procedimiento de la Descripción 48 sustituyendo el isómero 1-(S)-(+) por el isómero 1-(R)-(-).

15

DESCRIPCION 50

2-(4-Carbometoxifenil)-1-metiletanamina

20

Se hidrogenan en un hidrogenador Parr, a 50 psi (3,5 kg/cm²), y 50°, en presencia de 250 mg de óxido de platino, 10,0 g de 1-(4-carbometoxifenil)propan-2-onoxima en 200 ml de alcohol absoluto y 25 ml de cloroformo, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador y el residuo se recristaliza en forma de hidrocioruro en metanol/acetato de etilo, p.f. 206-210° (8,5 g).

25

γ (d₆-DMSO): 8,84 (3H, d, 6 Hz), 6,2-7,5 (3H, m), 6,17 (3H, s), 2,59 (2H, d, J = 8 Hz), 2,09 (2H, d, J = 8 Hz), 1,50 (2H, ancha).

30

DESCRIPCION 51

2-(4-Carbometoxifenil)etanamina

El compuesto del título, p.f. 225-228° (metanol), se prepara en forma de hidrocioruro por el procedimiento de la

1 Descripción 48, sustituyendo la 1-(S)-(+)-2-fenil-1-metiletanamina por 2-feniletanamina.

γ (d₆-DMSO): 6,65-7,15 (4H, m), 6,17 (3H, s), 2,65 (2H, d, J = 8 Hz), 2,13 (2H, d, J = 8 Hz), 1,63 (2H, ancha).

5 DESCRIPCION 52

2-(4-Carbometoxifenil)-1,1-dimetiletanamina

10 El compuesto del título, p.f. 196-198° (metanol-acetato de etilo), se prepara en forma de hidrocioruro por el procedimiento de la Descripción 48, sustituyendo la 1-(S)-(+)-2-fenil-1-metiletanamina por 1,1-dimetil-2-feniletanamina.

γ (d₆-DMSO): 8,74 (6H, s), 6,93 (2H, s), 6,15 (3H, s), 2,56 (2H, d, J = 8 Hz), 2,05 (2H, d, J = 8 Hz), 1,54 (2H, ancha).

15 DESCRIPCION 53

N-Bencil-2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletanamina

20 Se calientan a reflujo 8,2 g de 1-(4-carbometiloxifenil)propan-2-ona y 4,5 g de bencilamina en 150 ml de benceno, con un separador Dean-Stark, hasta la separación total del agua. El disolvente se sustituye por metanol y la mezcla se agita y enfría durante la adición gradual de 5,0 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita durante 2 horas, se evapora y el residuo se reparte en agua y éter. Por evaporación del extracto orgánico seco se obtiene un aceite amarillo que se convierte en el hidrocioruro, p.f. 189-192° (metanol/acetato de etilo).

25 γ (CDCl₃): 8,90 (3H, d, J = 6 Hz), 6,90-7,50 (4H, m), 6,25 (2H, s), 6,19 (3H, s), 2,50-3,00 (7H, m), 2,15 (2H, d, J = 8 Hz).

1

DESCRIPCION 57

4-Benciloxi-3-nitrofenil-glioxal

Se disuelven 12,6 g de 1-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-2-bromoetanona en 40 ml de dimetilsulfóxido y la solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte la solución en hielo y el producto se recoge en forma de hidrato (8,7 g).

5

γ (d_6 -DMSO): 4,58 (2H, s), 4,33 (1H, s), 2,25-2,65 (6H, m), 2,07 (2H, ancha), 1,30-1,87 (2H, m).

10

DESCRIPCION 58

4-Amino-3,5-diclorofenil-glioxal

El compuesto del título se obtiene en forma de hemiacetal con etanol, p.f. 51-54° (etanol-agua) por el procedimiento de la Descripción 57, sustituyendo la 1-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-2-bromoetanona por 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-bromoetanona.

15

γ (d_6 -DMSO): 8,85 (3H, t, J = 6 Hz), 6,00-6,50 (2H, m), 4,62 (1H, d, J = 8 Hz), 3,56 (2H, ancha), 3,05 (1H, d, J = 8 Hz), 2,12 (2H, s).

20

DESCRIPCION 59

3,5-Dibenciloxifenil-glioxal

El compuesto del título se prepara en forma de hidrato por el procedimiento de la Descripción 54, sustituyendo la 1-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)etanona por 1-(3,5-dibenciloxifenil)etanona.

25

γ ($CDCl_3$): 6,40 (2H, s), 5,00 (4H, s), 2,40-3,50 (14H, m).

DESCRIPCION 60

1-(3,4-Dicarbometoxifenil)propan-2-ona

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 1, empleando 1-(3,4-dicarbo-

30

1 metoxifenil)propan-2-onoxima.

γ (CDCl_3): 7,84 (3H, s), 6,24 (2H, s), 6,14 (6H, s),
2,2-2,8 (3H, m).

DESCRIPCION 61

5 1-(3,4-Dicarbometoxifenil)propan-2-onoxima

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la descrita en la Descripción 23, empleando 1-(3,4-dicarbometoxifenil)-2-nitroprop-1-eno.

10 γ (CDCl_3): 8,22 (3H, s), 6,23 (2H, s), 6,12 (6H, s), 2,1-2,9 (3H, m), 0,5-1,5 (1H, ancha).

DESCRIPCION 62

1-(3,4-Dicarbometoxifenil)-2-nitroprop-1-eno

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la Descripción 27, empleando 3,4-dicarbometoxibenzaldehido.

15 γ (CDCl_3): 7,6 (3H, s), 4,1 (6H, s), 1,5-2,8 (4H, m).

DESCRIPCION 63

3,4-Dicarbometoxibenzaldehido

El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la de la Descripción 39, empleando bromuro de 3,4-dicarbometoxibencilo.

20 γ (CDCl_3): 6,10 (6H, s), 1,7-2,5 (3H, m), -1,1 (1H, s).

DESCRIPCION 64

Bromuro de 3,4-dicarbometoxibencilo

25 El compuesto del título se prepara de forma idéntica a la de la Descripción 44, empleando 4-metilftalato de dimetilo.

γ (CDCl_3): 6,12 (6H, s), 5,53 (2H, s), 2,1-2,8 (3H, m).

DEMOSTRACION 1

30 a) Demostración de la eficacia de los compuestos

(i) Los compuestos y un compuesto comparativo (salbuta-

mol) se administraron diariamente en agua o en una suspensión de carboximetilcelulosa a ratones genéticamente obesos mediante purga oral, durante 28 días. Transcurrido este tiempo, se determinó la composición de la carcasa. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

| Compuesto del Ej.n° | Dosis, mg/kg, p.o. | g - lípidos por ratón | |
|------------------------|--------------------|-----------------------|-------------|
| | | Tratado | Control |
| 1 | 8 | 20,8 ± 0,7 | 23,3 ± 0,7 |
| 7 | 10 | 14,3 ± 0,4 | 18,3 ± 0,6 |
| 8 | 21 | 19,6 ± 0,4 | 21,9 ± 0,5 |
| 12 | 11 | 16,2 ± 0,42 | 18,9 ± 0,66 |
| 14 | 10,5 | 14,3 ± 0,61 | 17,0 ± 0,67 |
| 16 | 10 | 12,9 ± 0,8 | 16,5 ± 0,7 |
| 17 | 11 | 14,0 ± 0,97 | 17,0 ± 0,67 |
| 21 (p.f. 140,5-143,5°) | 10 | 12,7 ± 0,8 | 16,5 ± 0,7 |
| 22 | 9 | 13,9 ± 0,65 | 18,9 ± 0,66 |
| 26 | 9 | 16,4 ± 1,2 | 18,9 ± 0,66 |
| 28 | 19 | 14,9 ± 0,37 | 17,0 ± 0,67 |
| 30 | 22 | 14,0 ± 0,57 | 19,1 ± 0,47 |
| Salbutamol | 25 | 23,1 ± 0,6 | 23,0 ± 0,3 |

(ii) Actividad hipoglicémica

Unos ratones hembra CFLP, con un peso de 25 g aproximadamente, se mantienen en ayunas durante 24 horas antes del estudio. Los compuestos bajo estudio se administran por vía oral (20 mg y 5 mg/kg) a cada uno de los 8 ratones empleados. Treinta minutos más tarde se obtiene una muestra de sangre (20 ml) de la cola para analizar la glucosa sanguínea. Inmediatamente después de tomar esta muestra de sangre, cada ratón recibe una carga de glucosa (1 g/kg de peso corporal) subcutáneamente. Después se obtienen muestras de sangre de cada

1 ratón a intervalos de 30 minutos durante 120 minutos.

5 Se consideran activos los compuestos que producen a cualquier intervalo de tiempo una reducción significativa ($P < 0,05$) de la glucosa sanguínea en comparación con los ratones de control a los que se administra agua. El área bajo la curva de la glucosa sanguínea a lo largo del periodo de 2 horas después de administrar la carga de glucosa se calcula para cada compuesto y se compara con el valor de los animales de control. Así, un compuesto produciría una reducción del 100 % del área situada bajo la curva de la glucosa sanguínea si esta glucosa sanguínea se mantiene al mismo nivel que en los animales en ayunas no tratados. Una reducción en la curva de glucosa superior al 100 % indica que un compuesto, a pesar de administrarse una carga de glucosa, mantiene unos niveles de glucosa en sangre inferiores a los encontrados en los ratones en ayunas de control.

| <u>Compuesto del</u> <u>Ej. núm.</u> | <u>Dosis, mg/</u> <u>kg p.o.</u> | <u>Reducción del área</u> <u>bajo la curva de la</u> <u>glucosa sanguínea(%)</u> |
|---|-------------------------------------|--|
| 1 | 5 | 157 |
| 7 | 5 | 110 |
| 9 | 5 | 47 |
| 12 | 5 | 168 |
| 17 | 5 | 84 |
| 18 | 20 | 25 |
| 21 (p.f. 140,5 -143,5°) | 5 | 153 |
| 22 | 5 | 172 |
| 25 | 5 | 179 |
| 27 | 5 | 38 |
| 28 | 5 | 37 |

| Compuesto del Ej. núm. | Dosis, mg/kg, p.o. | Reducción del área bajo la curva de la glucosa sanguínea(%) |
|------------------------|--------------------|---|
| 30 | 5 | 141 |
| 31 | 5 | 139 |
| 33 | 5 | 88 |
| 34 | 20 | 61 |
| 36 | 5 | 79 |
| 38 | 5 | 59 |
| 39 | 5 | 83 |

b) Toxicidad aguda

Se ha hallado que la dosis letal individual del compuesto del Ejemplo 1 en ratones CFLP es superior a 900 mg/kg p.o. Otros compuestos de la invención presentan toxicidades análogamente bajas.

c) Actividad broncodilatadora

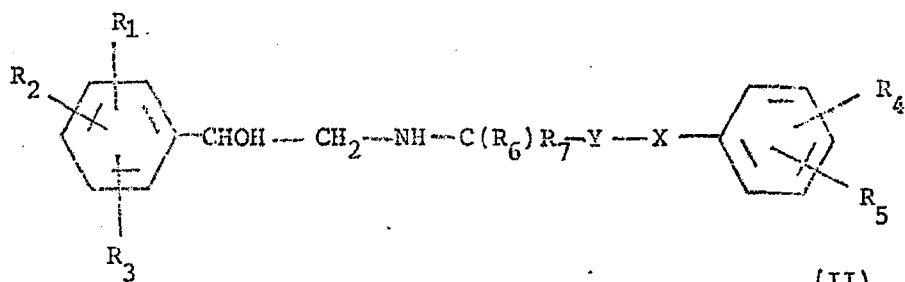
Comparando in vivo la potencia broncodilatadora del compuesto del Ejemplo 1 con la del salbutamol en cobayas anestesiados con respiración artificial (preparación de Konzett-Rossler) se demuestra que el compuesto del Ejemplo 1 presenta una potencia que es igual solamente a la doceava parte de la potencia del salbutamol en la inhibición de la broncoconstricción inducida por 5-hidroxitriptamina.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de aminas secundarias de fórmula (II):

1



5

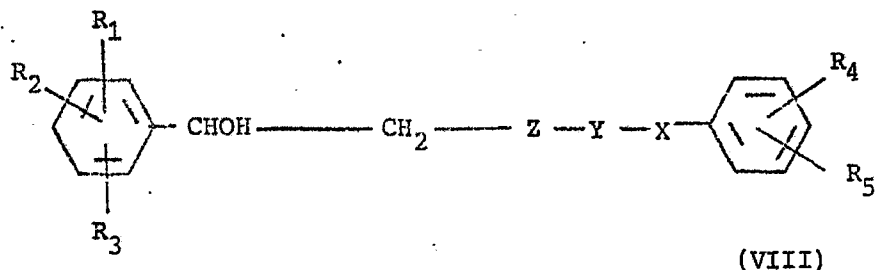
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo hidroxilo, hidroximetilo, metilo, metoxi, amino, formamido, acetamido, metilsulfonilo, amido, nitro, benciloxi, metilsulfonilmetilo, ureido, trifluormetilo o p-metoxibencilamino; R_2 es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo hidroxilo; R_3 es un átomo de hidrógeno o cloro o un grupo hidroxilo; R_4 es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster o amida del mismo; R_5 es un átomo de hidrógeno, cloro o flúor o un grupo metilo, metoxi o hidroxilo o un grupo ácido carboxílico o una sal, éster o amida del mismo; R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o propilo; R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o propilo; X es un átomo de oxígeno o un enlace e Y es un grupo alquileo de hasta 6 átomos de carbono o un enlace; cuyo procedimiento consiste en reducir un compuesto de fórmula (VIII):

10

15

20

25



donde Z es un grupo $-N=CR_6$ o $=NHC(OH)R_6$ y $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, Y$ y X son los definidos anteriormente.

30

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1,

1 donde el grupo $R_1R_2R_3C_6H_2$ es un grupo fenilo.

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde el grupo $R_1R_2R_3C_6H_2$ es un grupo 3,5-dicloro-4-aminofenilo.

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde el grupo $R_1R_2R_3C_6H_2$ es un grupo 3-hidroximetil-4-hidroxifenilo.

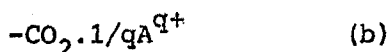
5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde el grupo $C(R_6)R_7$ es un grupo CH_2 o un grupo $C(CH_3)_2$.

6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde el grupo $C(R_6)R_7$ es un grupo $CHCH_3$.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde Y es un grupo $-(CH_2)_n-$ en el que n es 1, 2, 3 o 4.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde R_5 es un átomo de hidrógeno.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde R_4 es un grupo de subfórmulas (a)-(e):



donde A^{q+} es un ion donde q es 1 o 2, R_8 es un grupo tal que

1 CO₂R₉ es un éster, R₉ es un grupo alquilo inferior y R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o está unido a R₉ para formar un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros.

5 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde R₄ es un grupo de subfórmula (c) definida en la Reivindicación 9, donde R₈ es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo.

10 11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1, donde R₄ se encuentra en posición para con respecto al punto de unión al resto de la molécula.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de N-{2-(4-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina y N-{2-(4-carboetoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables; N-{3-(4-carbometoxifenil)-1-metilpropil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina y N-{3-(4-carboetoxifenil)-1-metilpropil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables; N-{2-(4-carboxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina y N-{3-(4-carboxifenil)-1-metilpropil}-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanamina; N-{2-(4-carboxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-feniletanamina y N-{3-(4-carboxifenil)-1-metilpropil}-2-feniletanamina; N-{2-(1-carbometoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-feniletanamina; N-{3-(4-carbometoxifenil)-1-metilpropil}-2-hidroxi-2-feniletanamina; N-{2-(4-carboetoxifenil)-1-metiletil}-2-hidroxi-2-fe-

20

25

30

1 niletanamina y N-[3-(4-carboetoxifenil)-1-metilpropil]-2-hi-
droxi-2-feniletanamina, y sus sales de adición de ácidos far-
macéuticamente aceptables.

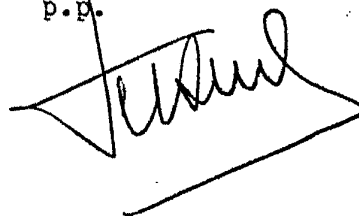
5 13. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 12, donde el compuesto inicialmente producido
de fórmula (II) es después separado en sus diastereómeros y
cada diastereómero es aislado prácticamente libre del otro
diastereómero.

10 14. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN -
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINAS SE-
CUNDARIAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de setenta y cinco pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 30 de Agosto de 1.979

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20 

25

30