



273595

273595

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

a favor de:

LABORATORIOS FHER, S.A., de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Pablo Alcover, nº 31-B, por:

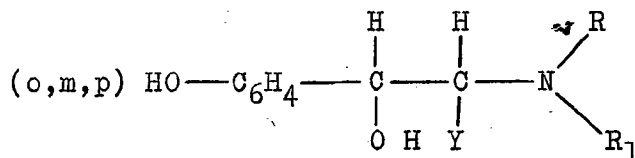
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MONOXIAMINOALCOHOLES AROMATICOS Y DE SUS DERIVADOS".

- - - - -

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de materias que se distinguen por valiosas propiedades terapéuticas, especialmente por efectos análogos a los de la adrenalina, así como por efectos analépticos y vasoconstrictores y por una toxicidad inferior a la de la adrenalina.

Se ha comprobado que se llega fácilmente a compuestos de la composición general

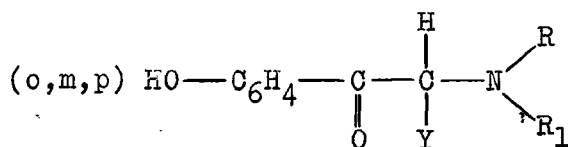


2- 273595



donde Y y R representan un átomo de hidrógeno o un resto de hidrocarburo monovalente o un acilo y R₁ representa un resto de hidrocarburo monovalente, si se someten los correspondientes compuestos ceto de la fórmula general

15



20

25

30

a un tratamiento con hidrógeno en presencia de catalizadores que ceden hidrógeno, como por ejemplo paladio u otros metales del grupo del platino, óxido de platino y similares. Para ello, los catalizadores deben emplearse ventajosamente en estado de fina distribución, preferiblemente coloidal, eventualmente en unión de adecuados vehículos, como por ejemplo carbón, sulfato de bario, tierra de infusorios y similares, por ejemplo en forma de paladio finamente distribuido, precipitado sobre carbón, mientras que las materias primas pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas de sus sales, por ejemplo de sus clorhidratos. Según el tipo del catalizador o las otras condiciones de trabajo, la forma de empleo de las materias primas, la clase del disolvente, la temperatura, etc., la acción del hidrógeno puede verificarse a presión normal o a presión aumentada.

35

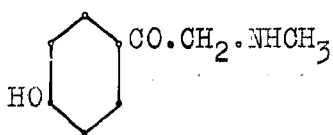
40

Se ha comprobado que los compuestos obtenidos de la manera descrita muestran en parte ellos mismos, como por ejemplo el 1-oxi-2-metil-amino-1-(p-oxifenil)-etano o el correspondiente compuesto meta, las valiosas propiedades terapéuticas anteriormente indicadas, mientras que otros pueden hallar empleo como productos intermedios para la obtención de dichas materias, como, por ejemplo, sometiendo al tratamiento por hidrógeno, de la manera descrita, materias primas en las cuales el grupo hidróxilo fenólico está cerrado por un resto de hidrocarburo o por un grupo acilo,



o en los cuales ambos átomos de hidrógeno del grupo amino están
sustituidos por radicales compuestos, por ejemplo por un grupo
alquilo y un grupo acilo, y transformando los compuestos así ob
tenidos, que en general son menos activos o no son activos, por
45 disociación o intercambio de los substituyentes perturbadores,
en los compuestos activos deseados.

Los rendimientos obtenibles del tratamiento con hidrógeno
dependen en general tanto de la forma de empleo de las materias
iniciales y de la naturaleza del disolvente como también del ti
50 po y de la cantidad del catalizador empleado. Mientras, por ejem
plo, la reducción de la omega-metilamino-p-oxiacetofenona



se desarrolla fácilmente en la forma del clorhidrato en solución
55 acuosa, cuando se emplea como disolvente ácido acético glacial
no se obtienen, en el mejor de los casos, sino indicios del al
cohol.

Los monoxiaminoalcoholes o derivados de tales alcoholes ob
tenibles según la invención, de la composición indicada en prin
60 cipio, no pueden obtenerse, o sólo pueden obtenerse con rendi
miento mínimo, en contraposición a los correspondientes amino
alcoholes no hidroxilados en el núcleo, de los correspondientes
compuestos ceto por la acción de otros medios de reducción, como
cinc y ácido, amalgama de aluminio y similares. Sorprendió el
65 hecho de que materias de esta clase revelasen las propiedades
terapéuticamente valiosas mencionadas en principio, porque has
ta aquí se suponía que tales propiedades no pudieran correspon
derles más que a los derivados de la benzocatequina, mientras



70 que por otra parte es sabido que los compuestos de análoga compo
sición, pero que no contienen grupo hidróxilo, no producen apenas
anemia incluso en fuerte concentración. Los compuestos obtenibles
según la invención, como por ejemplo el 1-oxi-2-metilamino-1- \bar{p} -
oxifenil- \bar{e} tano se distinguen por el hecho de que, a pesar de su
75 efecto netamente análogo al de la adrenalina, especialmente ana
léptico y vasoconstrictor, son considerablemente menos tóxicos
que la adrenalina, no resultando especialmente perjudiciales para
el corazón, actuando también por vía bucal, siendo estables y no
perdiendo eficacia al ser calentados, incluso en caso de reitera
da ebullición de su solución acuosa con fines de esterilización.

80 Ejemplo 1

Se disuelven en poca agua 5 g de clorhidrato de omega-metila
mino-p-oxiacetofenona; se adiciona la solución con 0,2 g de pala
dio en estado de fina distribución (convenientemente, paladio pre
cipitado sobre carbón) y se trata la mezcla con hidrógeno hasta
85 la absorción de una cantidad del mismo correspondiente a 2 átomos
de hidrógeno. Luego se adiciona el producto de filtración con
amoníaco en exceso, después de lo cual, al poco tiempo, se separa
la p-oxifeniletanolmetilamina que se ha formado



en forma de polvo cristalino blanco de punto de fusión 184-185°. El clorhidrato de la base funde a 155-156°. Rendimiento: aproxima
damente el 60% de la teoría.

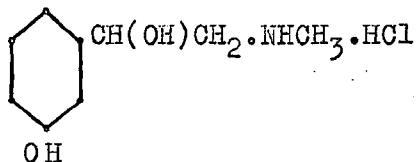
Ejemplo 2

95 Se disuelven en poca agua 4,5 g de clorhidrato de omega-meti
lamino-m-oxiacetofenona; se adiciona la solución con una solución
de paladio coloidal obtenida de manera corriente partiendo de

273595



100 0,25 g de cloruro paladioso y se trata con hidrógeno según el Ejem
plo 1. Previa dilución del líquido de reacción con acetona, se fil
tra, se disuelve en alcohol absoluto el residuo obtenido, previa
concentración por evaporación del filtrado en el vacío y secado
completo sobre pentóxido de fósforo, y se adiciona con aproximada
mente el mismo volumen de éter seco hasta que empieza el enturbia
miento. Al poco tiempo, el clorhidrato de la m-oxifeniletanolmeti
105 lamina



se separa en forma de masa cristalina incolora, de punto de fusión
142-143°. Rendimiento: aproximadamente el 80% de la teoría.

110 Ejemplo 3

Se disuelven en 100 cm³ de agua 10 g de clorhidrato de omega-
metilamino-p-oxiacetofenona. Se adiciona la solución con 15 g de
un catalizador de platino al 2% y se agita con hidrógeno. Una vez
concluida la hidrogenación, se separa por filtración mediante aspi
115 ración del catalizador, se concentra por evaporación el producto
de filtración hasta la sequedad y se recristaliza el residuo en
alcohol al 70%. El compuesto, obtenido así con un rendimiento del
75,4%, es idéntico al que puede obtenerse según el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

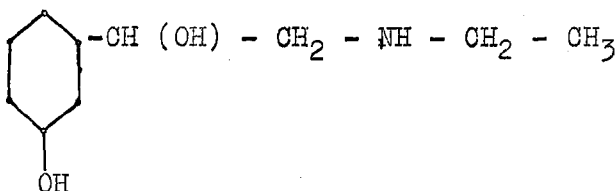
120 a) Se mezclan, removiendo, 20 g de clorhidrato de omega-etilbenci
lamino-m-oxiacetofenona con 60 cm³ de agua y, después de añadir
12 cm³ de solución de PdCl₂ y 12 g de carbón, se agita con hidróge
no. Una vez que la hidrogenación ha cesado, se elimina por destila
ción el toluol que se ha formado y a continuación se vuelve a agi
125 tar con hidrógeno la solución de reacción. Una vez absorbida la

- 6 - 273595



130

cantidad de hidrógeno necesaria para la reducción del grupo ceto y la disociación del grupo bencilo, se separa mediante filtración por aspiración del catalizador, se adiciona el producto de filtración con amoníaco en exceso, después de lo cual la m-oxifeniletanoletilamina



que se ha formado se separa en forma de polvo cristalino blanco de punto de fusión 147-148°.

135

Rendimiento: 85% de la teoría.

Se mezclan, removiendo, con 15 cm³ de agua 10 g de m-oxifeniletanoletilamina y se disuelven mediante la adición de ácido clorhídrico puro. Se concentra por evaporación en vacío la solución clorhídrica y se mezcla removiendo con acetona el residuo siruposo. El clorhidrato de m-oxifenil-etanoletilamina se separa entonces en cristales brillantes e incoloros de punto de fusión 121°. Rendimiento: 85% de la teoría.

140

b) Se mezclan, removiendo, con 60 cm³ de agua 20 g de clorhidrato de omega-etilbencilamino-m-oxiacetofenona y, previa adición de 12 cm³ de solución de PdCl₂ y 12 g de carbón, se agitan con hidrógeno. Una vez que ha cesado la hidrogenación, se elimina por destilación el toluol que se ha formado y, a continuación, se vuelve a agitar con hidrógeno la solución de reacción. Previa absorción de la cantidad de hidrógeno necesaria para la reducción del grupo ceto y para la disociación del grupo bencilo, se separa mediante filtración por aspiración del catalizador, se concentra el producto de filtración en el vacío hasta una consistencia siruposa y se absorbe con acetona el residuo. El clorhi

150



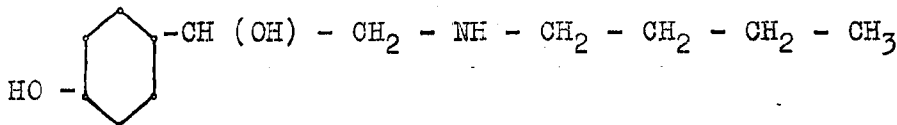
drato de m-oxi-feniletanoletilamina se separa, después de corto
155 tiempo, en cristales brillantes e incoloros de punto de fusión
121g.

Rendimiento: aproximadamente el 80% de la teoría.

El compuesto es idéntico al obtenido según el Ejemplo 4 a).

Ejemplo 5

160 a) Se mezclan removiendo con 30 cm³ de agua 10 g de omega-n-buti
lamino-p-oxiacetofenona 1/2 H₂SO₄ y, previa adición de 5 cm³ de
solución de PdCl₂ al 2% y 0,6 g de carbón, se agitan con hidróge
no. Una vez concluida la hidrogenación, se separa mediante filtra
ción por aspiración del catalizador, se adiciona progresivamente
165 el producto de filtración con un exceso de amoníaco, después de
lo cual, al poco tiempo, se separa la p-oxifeniletanol-n-butilamina
que se ha formado



170 en forma de fino polvo cristalino blanco, de punto de fusión
125-126g.

Rendimiento: 82% de la teoría.

Se mezclan removiendo con 30 cm³ de agua 10 g de p-oxifenil
etanol-n-butilamina y se disuelven mediante adición de ácido sul
175 fúrico diluido. Se concentra en vacío la solución sulfúrica hasta
casi la sequedad y se recristaliza el residuo en alcohol al 94%.
La p-oxifeniletanol-n-butilamina 1/2 H₂SO₄, obtenida en forma de
cristales brillantes e incoloros, funde a 176g con descomposición.

b) Se mezclan removiendo con 30 cm³ de agua 10 g de omega-n-buti
180 lamino-p-oxiacetofenona 1/2 H₂SO₄ y, previa adición de 5 cm³ de
solución de PdCl₂ al 2% y 0,6 g de carbón, se agitan con hidróge
no. Una vez concluida la hidrogenación, se separa mediante filtra

273595



recristaliza en alcohol y éter el clorhidrato de p-oxiefedrina que queda

215



Rendimiento: 80,5% de la teoría.

220

Ejemplo 9

Se disuelven en 100 cm³ de alcohol 10 g de omega-metilbencilaminobenzoiloxiacetofenona y, previa adición de 10 g de un catalizador de paladio y carbón al 5%, se agitan con hidrógeno. Previa absorción de 1 molécula de hidrógeno, se separa mediante filtración por aspiración del catalizador y se concentra en el vacío el producto de filtración. Se deja reposar por la noche, separándose por cristalización el p-benzoiloxifenil-omega-metilbencil-aminoetanol que se ha formado.

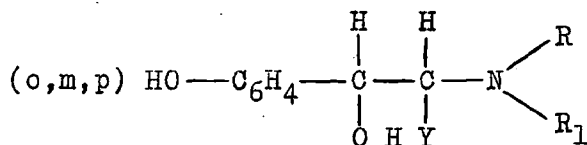
225

Rendimiento: 75% de la teoría.

230

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de aminoalcoholes aromáticos y de sus derivados del tipo



235

donde Y y R representan un átomo de hidrógeno, un resto de hidrocarburo monovalente o un acilo y R₁ representa un resto de hidrocarburo monovalente, caracterizado por hacerse actuar hidrógeno a presión normal o aumentada sobre los correspondientes compues



No-273595

240

tos ceto en presencia de catalizadores que ceden hidrógeno, como por ejemplo paladio y otros metales del grupo del platino, óxido de platino y similares.

245

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de que los catalizadores, por ejemplo paladio en estado de fina distribución, son empleados en combinación con adecuados vehículos, por ejemplo carbón, sulfato de bario, tierra de infuorios y similares.

250

3). Procedimiento para la obtención de m- o p-oxifeniletanolmetilamina, caracterizado por someterse m- o p-oximetilaminoacetofenona al tratamiento con hidrógeno según las reivindicaciones 1) y 2), por ejemplo en presencia de un metal, preferiblemente en estado de fina distribución, del grupo del platino, por ejemplo paladio, platino, óxido de platino y similares, según las reivindicaciones 1) y 2).

255

4) PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MONOXIAMINOALCOHOLES AROMATICOS Y DE SUS DERIVADOS.

Esta Patente consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 de Enero de 1.962

Bau