

279998

PATENTE DE INVENCION

O.Z. 271.



*Memoria Descriptiva*  
*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de aminas  
fenilalcanólicas N-sustituídas".

==.==.==.==.==.==.==

*Solicitante:* OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en Linz/Donau 2, Austria.

==.==.==.==.==.==.==

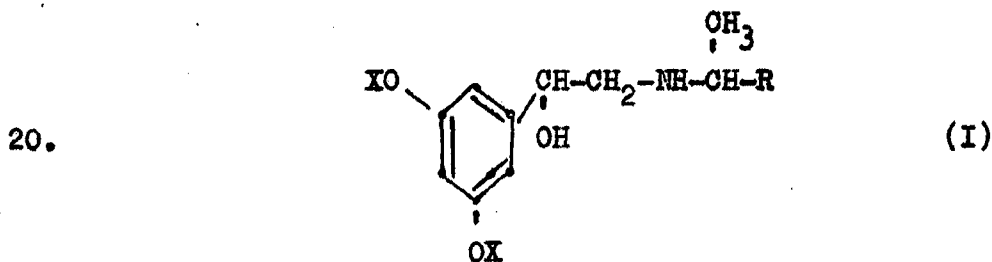
Es sabido, que las 3,4-dioxi-, o 3,5-  
dioxifenilalcanolaminas, que en el nitrógeno están  
sustituídas por un resto de hidrocarburo ramificado,  
especialmente por un resto isopropílico, poseen pro-  
5. piedades medicinales interesantes debido a su efica-

27999811 AGO.



- 2 -

- cia simpatomimética. Para la obtención de estos compuestos se empleaba hasta ahora la reacción de dioxi- $\omega$ -halógenoacetofenonas con aminas primarias, y ulterior hidrogenización al carbinol. Este procedimiento tiene,
5. sin embargo, la desventaja de que las  $\omega$ -halógenoacetofenonas son extremadamente desagradables de manejar, pues irritan las mucosas, sobre todo los ojos, lo que resulta especialmente desagradable en la fabricación en gran escala. Además, este procedimiento tiene en el caso de la
10. obtención de los derivados 3,5-dioxifenilalcanolamínicos la desventaja de que las 3,5-dioxi- $\omega$ -halógenoacetofenonas son solo de difícil acceso ya que en los compuestos 3,5-sustituidos, contrario a los compuestos 3,4-sustituidos, no se puede aplicar la síntesis según Friedel-Craft.
15. Sorprendentemente se ha encontrado ahora que es posible obtener los derivados feniletanolamínicos N-sustituidos de la fórmula I.



- donde X significa un átomo de hidrógeno o un grupo acílico de naturaleza alifática con preferentemente de 2 a 6 átomos de C y R un grupo alquílico con preferentemente de 1 a 6 átomos de C, en forma esencialmente más sencilla y
25. más corta evitando las  $\omega$ -halogenoacetofenonas como productos intermedios. Se ha demostrado que los compuestos de la fórmula I, donde X representa un resto acílico, se
30. obtienen en un solo proceso de trabajo, si los cianuros



279998

11 AGO



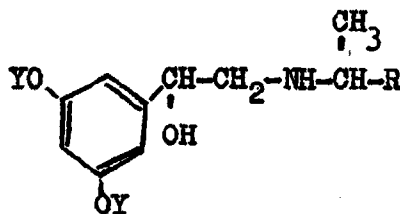
- 4 -

- la disociación de los grupos aciloxi mediante tratamiento con alcoholes bajos en presencia de ácido mineral, preferentemente ácido clorhídrico. El logro de esta variante del presente procedimiento que también es un objeto
5. de la presente invención, es muy sorprendente, ya que es sabido que la adrenalina, mediante la reacción de alcohol y ácido clorhídrico, se transforma en éter adrenalina- $\alpha$ -O-alquílico, mientras que en los compuestos 3,5-dioxi se ausenta totalmente una O-alquilización
10. del grupo hidroxílico alifático.
- Además se ha demostrado que el procedimiento se puede influenciar favorablemente si la cetona según la fórmula III se emplea en exceso en comparación con el cianuro acílico de la fórmula II.
15. El aislamiento de las aminas fenilalcanólicas diaciladas de la solución de reacción que se obtiene después de la hidrogenización se efectúa convenientemente en forma de sales de buena cristalización. Si para la hidrogenización se empleó como disolvente un ácido carbónico alifático, entonces al evaporar se obtienen directamente las sales de las aminas fenilalcanólicas con estos áci
20. dos. Estos se pueden transformar entonces en la forma usual en las sales con otros ácidos. Como tales sales se pueden mencionar por ejemplo, además de las sales de los
25. ácidos carbónicos bajos, los hidrogenuros, los nitratos, los sulfatos, los hidrosulfatos y los ciclohexilsulfamatos. En principio son adecuadas las sales de todos aquellos ácidos que no ejercen toxicidad alguna sobre las personas. Para la obtención de los hidrohalegenuros se ha acreditado
30. especialmente la hidrogenización en presencia de halo-



gemuros bencílicos que se disocian, bajo recepción de hidrógeno, en tolueno y halógeno-hidrógeno. En igual forma se pueden transformar también en sales los compuestos no acilados de la fórmula I.

5. La obtención de los cianuros acílicos de la fórmula II se logra según métodos conocidos. Se recomienda especialmente el empleo de la reacción de los cloruros de ácido correspondientes con CuCN a temperatura más elevada. Los cianuros acílicos accesibles de esta
10. manera en buen rendimiento están por lo general bien cristalizados y se pueden destilar en alto vacío sin fenómenos de descomposición dignos de mención. Los grupos hidroxílicos libres existentes en los ácidos en que se basan los cianuros acílicos se deben acilar antes de la
15. obtención de los cloruros de ácido y reacción con CuCN.
- El procedimiento según la presente invención es un nuevo procedimiento más favorable para la obtención de la conocida materia activa d,l-1(3',5'-dioxifenil)-2-isopropilamino-etanol-(1) que se caracteriza por su
20. destacado efecto broncolítico y que debido a su efecto incrementador de la frecuencia cardíaca se puede emplear para combatir ciertos arritmios cardíacos. Esta sustancia posee además efecto reductor de la presión sanguínea.
- El procedimiento hace además posible la obtención de nuevas aminas feniletanólicas diaciladas de la
25. fórmula



279338  
- 6 -



- donde Y y R son como más arriba definido y que poseen propiedades muy valiosas, Estas aminas feniletanólicas diaoiladas nuevas poseen igualmente un destacado efecto broncolítico y además, en comparación con los compuestos no acilados, en dosis de igual eficacia broncolítica
5. tienen un efecto más reducido sobre la frecuencia cardíaca, lo que representa una ventaja para el empleo de los compuestos como medicamento para enfermedades asmáticas, ya que el aumento simultaneo de la frecuencia
10. cardíaca se siente en forma muy desagradable.

- Las nuevas aminas feniletanólicas, muestran además un efecto reductor de la presión sanguínea que, en comparación con los compuestos no acilados, tienen una duración mucho más larga. Así muestran por ejemplo
15. los compuestos d,l-1-(3',5'-diacetoxi-fenil)-2-( $\alpha$ -metilo)-propilaminoetanol-(1)-hidrocloruro y d,l-1-(3',5'-diacetoxi-fenil)-2-( $\alpha$ -metilo)-n-amilamino-etanol-(1)-hidrocloruro en dosis equidepresoras un efecto  $2\frac{1}{2}$  veces más largo que los compuestos no acilados d,l-1-(3',5'
20. -dioxifenil)-2-isopropilamino-etanol-(1), un efecto que se debe a un efecto de depósito de las sustancias según la presente invención.

- Además, por la esterización de los grupos OH-fenólicos hidrófilos se logra una solubilidad lipóide
25. mejorada, de manera que en comparación con los compuestos no acilados en las posiciones 3 y 5 se presentan también condiciones de reabsorción más favorables en la administración peroral.

- Las partes indicadas en los ejemplos sin partes
30. en peso.

279998

11 AGO.



- 7 -

### Ejemplo 1

- 0,70 partes de óxido de platino se deshidrogenizan en ácido acético glacial. Seguidamente se gotea lentamente, continuando la hidrogenización, una solución
5. de 5 partes de cianuro 3,5-diacetoxibenzóilico en ácido acético glacial, mezclado con 11,6 partes de acetona, a 20°C. Después de la recepción de 4 moléculas, de hidrógeno se termina la hidrogenización. El catalizador se separa mediante filtración, el filtrado se mezcla con 2,56 partes
10. de cloruro benzóilico y se hidrogeniza con carbón de palladio como catalizador hasta que esté terminada la recepción de hidrógeno. Después de separado el catalizador se concentra por evaporación el filtrado incoloro en vacío a unas 50 partes, se mezcla con éter hasta el enturbiamiento y la cristalización se completa mediante enfriamiento. Después de aspirar y secar se obtienen 5,50 partes del d,l-1-(3',5'-diacetoxi-fenil)-2-isopropil-
15. aminoetanol-(1)-hidrocloruro, lo que corresponde al 81,8% de la teoría. La sustancia se puede seguir limpiando mediante disolución y precipitación de ácido acético glacial-éter y posee entonces el punto de fusión 167-170°C.
20. 3,30 partes del d,l-1-(3',5'-diacetoxi-fenil)-2-isopropil-aminoetanol-(1)-hidrocloruro se disuelven en 40 partes de metanol, se mezcla con 5,9 partes de ácido clorhídrico concentrado y a temperatura de ambiente se deja durante 24 horas. Seguidamente se destila el disolvente a baja temperatura en vacío y el residuo se vuelve a destilar con etanol/benzol para retirar el agua. El residuo aceitoso se disuelve entonces en poco etanol, se mezcla con éter hasta el enturbiamiento se inyecta y se deja re-
- 25.

279998



- 8 -

posar. El cristalizado precipitado se filtra y se seca. Se obtienen 2,0 partes de d,l-1-(3',5'-dioxifenil)-2-isopropilamino-etanol-(1)-hidrocloruro, lo que corresponde al 81,77% de la teoría. La sustancia en bruto se puede

5. limpiar disolviendo y precipitando de etanol/éter y posee entonces un micropunto de fusión de 180-182°C.

El cianuro 3,5-diacetoxi-benzoílico necesario como material de partida se puede obtener mediante reacción de cloruro 3,5-diacetoxibenzóílico con CuCN a 180°C, debiéndose cuidar durante la reacción de una exclusión

10. de humedad. Posee un punto de fusión de 115-118°C.

#### Ejemplo 2

5,0 partes de cianuro 3,5-bis-(propioniloxi)-benzoílico se disuelven en 100 partes de ácido propiónico,

15. se agregan 3,20 partes de acetona y esta mezcla se gotea lentamente a la suspensión deshidrogenada de 0,70 partes de óxido de platino en ácido propiónico bajo hidrógeno. Después de la recepción de 4 moléculas, de hidrógeno, ha terminado la reacción. El catalizador se separa por fil-

20. tración, el filtrado se mezcla con 2,30 partes de cloruro benzoílico y algo de carbón de palladio y se hidrogeniza hasta que esté terminada la recepción de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador se concentra por evaporación el filtrado incoloro en vacío a baja temperatura, se

25. inyecta y el cristalizado así obtenido se aspira después de algún tiempo. Se obtienen así 4,60 partes de d,l-(3',5'-dipropioniloxi-fenil)-2-isopropilaminoetanol-(1)-hidrocloruro, lo que son el 70,38% de la teoría.

Para la ulterior limpieza se puede disolver y

30. precipitar la sustancia de ácido propiónico/éter. Esta

279998



- 9 -

posee entonces un micropunto de fusión de 151-152°C.

El cianuro 3,5-bis-(propioniloxi)-benzoílico necesario como producto de partida se puede obtener mediante reacción de cloruro 3,5-bis-(propioniloxi)-benzoílico con CuCN a 180°C. Posee un punto de fusión de 91-93°C.

5.

Ejemplo 3

0,70 partes de óxido de platino se deshidrogenizan en ácido acético, después se gotea en una atmósfera de hidrógeno una solución de 5,0 partes de cianuro 3,5-diacetoxi-benzoílico y 14,6 partes de cetona metil-etílica en ácido acético glacial bajo agitación. Después de la recepción de 4 moléculas de agua se para la reacción. El catalizador se separa, el filtrado se mezcla con 2,56 partes de cloruro benzoílico y después de agregar poco carbón Pd se hidrogeniza hasta terminar la recepción de hidrógeno.

10.

15.

El catalizador se filtra y el ácido acético glacial se destila en vacío a baja temperatura. El residuo se recibe en acetona, se filtra, el filtrado se mezcla con éter hasta el enturbiamiento continuo, se enfría y el cristalizado precipitado se aspira después de algunas horas. Se obtiene 4,6 partes de d,l-1-(3',5'-diacetoxifenil)-2-sec.butilamino-etanol-(1)-hidrocloruro, lo que son un 65,9% de la teoría. La sustancia en bruto se puede limpiar mediante solución y precipitación de ácido acético glacial/éter y posee entonces un punto de fusión de 145-150°C.

20.

25.

En forma análoga se obtienen:

a) Del cianuro 3,5-diacetoxibenzoílico y cetona metil-propílica el d,l-1-(3',5'-diacetoxifenil)-2-( $\alpha$ -metil)-butilamino-etanol-(1)-hidrocloruro del punto de fusión 133-135°C.

30.

279998  
2-710-9998



b) Del cianuro 3,5-diacetoxibenzoílico y cetona metil-butílica el d,l-l-(3',5'-diacetoxifenil)-2-( $\alpha$ -metil)-n-amilamino-etanol-(1)-hidrocloruro del punto de fusión 146-148°C.

5. c) Del cianuro 3,5-dibutiriloxibenzoílico y cetona metil-etílica el d,l-l-(3',5'-dibutiril-oxi-fenil)-2-( $\alpha$ -metil)-propilamino-etanol-(1)-hidrocloruro del punto de fusión 105-108°C.

10. d) Del cianuro 3,5-diacetoxibenzoílico y cetona metil-isopropilica el d,l-l-(3',5',diacetoxi-fenil)-2-( $\alpha$ ,  $\beta$ -dimetil)-n-propilamino-etanol-(1)-hidrocloruro del punto de fusión 148-157°C.

#### NOTA

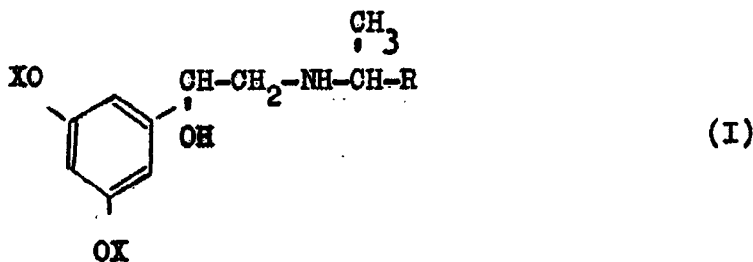
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud

20. de patente presentada en Austria con fecha 14 de septiembre de 1.961, nº A 6984/61, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención

25. por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS FENILALCANOLICAS N-SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de aminas fenilalcanólicas N-sustituídas" de la fórmula general:

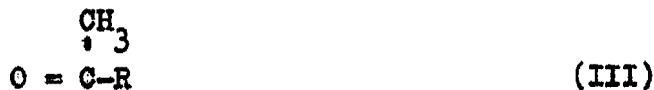
279998  
279998



5. donde X significa un átomo de hidrógeno o un grupo acílico de naturaleza alifática con preferentemente de 2 hasta 6 átomos de carbono y R un grupo alquílico, y de sus sales, caracterizado, porque los cianuros acílicos de la fórmula general:



donde Y significa un grupo acílico de naturaleza alifática con preferentemente de 2 hasta 6 átomos de carbono, se reducen catalíticamente en presencia de cetonas de la fórmula:



10. en la que R es como arriba definido, en solución ligeramente ácida con hidrógeno bajo empleo de catalizadores de metal noble y, en caso deseado, los grupos aciloxi se disocian a continuación.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las bases se aislan como tales o en forma de sus sales.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque R representa un grupo al-

279998

11 AGO.



- 12 -

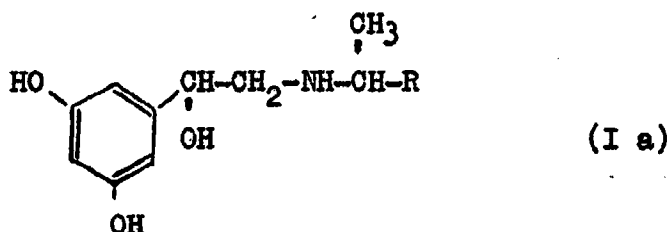
quílico con de 1 hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado esté amificada.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> hasta 3<sup>a</sup>, caracterizado porque como catalizador de metal noble se emplea óxido de platino.

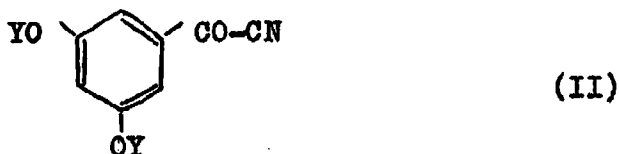
5. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque la hidrización se efectúa con ácidos carbónicos alifáticos bajos, preferentemente ácido acético glacial, como disolvente.

10. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup>, caracterizado porque la cetona se emplea en ex ceso en relación con el cianuro acílico.

15. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>, para la obtención de aminas 3,5-dihidroxi-fenil-etanólicas de la fórmula:

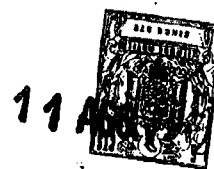


donde R tiene el significado señalado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque sobre las aminas feniletanólicas, que se obtienen después de la reducción y alquilización simultánea de los cianuros acílicos de la fórmula:



20. donde Y es como definido en la reivindicación 1<sup>a</sup>, con cetonas de la fórmula:

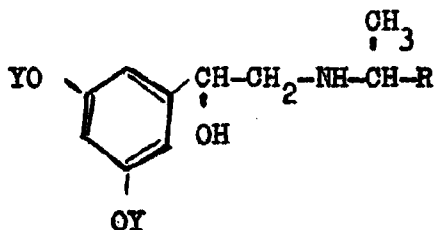
279998



- 13 -



donde R es como arriba definido, de la fórmula:



donde Y e R tienen el significado de arriba, para la disociación de los restos acílicos se deja reaccionar con alcoholes alifáticos bajos en presencia de un ácido mineral.

- 5.
- 8a.- Procedimiento según la reivindicación 7a para la obtención de d,l-1-(3',5'-dioxifenil)-2-isopropil-amino-etanol-(1), caracterizado, porque el cianuro 3,5-diacetoxibenzoílico se hidriza, en presencia de acetona en ácido acético glacial como disolvente, con óxido de platino como catalizador y en el d,l-(3',5'-diacetoxifenil)-2-isopropilamino-etanol-(1) obtenido se disocian los grupos acetílicos a continuación mediante tratamiento con un alcohol alifático bajo en presencia de clorohidrógeno.
- 10.
- 9a.- "Procedimiento para la obtención de aminas fenilalcanólicas N-sustituidas"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.
- 15.
- Esta memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

100. 1902

ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE  
AGTIENGESELLSCHAFT.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODES