

336093

P.- 34.157

Schi T 30.347 IVb/12 qu

26



336093

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de TROPONWERKE DIETELAGE & CO., entidad alemana,
establecida en Berlinerstrasse 220-232, Köln-Mulheim,
República Federal Alemana, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-m-HIDROKIFENIL/
-2-T-METIL-3-m-METILOXIL-(1)-AMINO-T-ETANOL-(1) Y DE SUS
SALIS FARMACOLOGICAMENTE COMPATIBLES, ESPECIALMENTE EL
PAPA-AMINO BENZOATO"

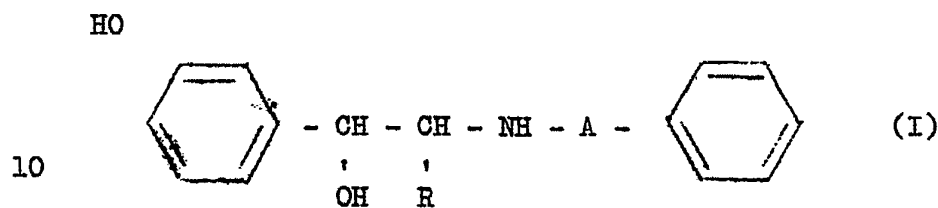
336093



P.- 34.157

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de 1-[m-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino]-etanol-(1).

Es conocido que un cierto número de compuestos, que pueden ser transcritos colectivamente por la fórmula general I



en la que R representa hidrógeno o un radical alcohilo inferior y A representa un radical alcohileno inferior cualquiera, muestran valiosas propiedades terapéuticas. Así, se describen por ejemplo una serie de compuestos de fórmula I, en los que el radical R significa hidrógeno y el radical A significa un grupo alcohileno con hasta 4 átomos de carbono. Los compuestos citados en los ejemplos, llevan el grupo hidroxilo del anillo fenilo siempre en la posición "para". Se describen también compuestos de la fórmula general I, en los que A tiene la significación precedentemente citada, R representa un grupo metilo y el grupo hidroxilo está unido al anillo fenilo en la posición "meta".

25 El compuesto más activo farmacológicamente

336093



del estado conocido de la técnica es sin embargo el compuesto 1-[p-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenilpropil amino]-propanol-(1) (en lo que sigue designado como II). Todos los compuestos antes citados muestran un
5 efecto dilatador de los vasos más o menos pronunciado, y una elevación activa de la circulación en el sistema periférico, sin que se eleve esencialmente la frecuencia de pulsaciones del corazón.

En contraposición con esto, se ha encontrado ahora, que el 1-[m-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenilpropil amino]-etanol-(1) (en lo que sigue designado como III), con una elevación solo limitada de la velocidad de circulación en la zona de los vasos periféricos, conduce a una elevación activa de la circulación en el seno de la coronaria. Mientras que con el
15 compuesto II, en el margen de dosis de 5 mg/kg por administración intravenosa, no se puede comprobar ninguna elevación de la circulación en el seno de la coronaria, y en el margen superior se llega más bien a una
20 disminución de la circulación, dosis del compuesto III de 0,1 a 1 mg/kg por administración intravenosa producen en perros narcotizados una elevación de la circulación en el seno de la coronaria de 100 a 200%, no teniendo lugar, aparte de una fuerte propagación de la
25 amplitud de la tensión sanguínea, ninguna influencia

336093



sobre la tensión sanguínea media.

La elevación de la circulación medida en la "Vena femoralis" es esencialmente menor en el margen de dosificación, y asciende solo a 10-40%. En con-
5 treposición con la mayor parte de los agentes dilata-
dores de la coronaria conocidos y utilizados terapéuti-
camente, el compuesto III es extraordinariamente acti-
vo en experimentación en animales también por adminis-
tración entérica. Ya dosis de 0,1 a 0,5 mg/kg, aplica-
10 das en el duodeno, conducen a una continua elevación
de la circulación por la coronaria durante 1 a 2 ho-
ras. La toxicidad de III es pequeña: la DL₅₀ es de 40
mg/kg por administración intravenosa en ratones y de
400 mg/kg. por administración oral.

15 Por lo tanto, el objeto del invento es un
procedimiento para la preparación de 1-[m-hidroxife-
nil]-2-[1-metil-3-fenilpropil-amino]etanol y sus sa-
les fisiológicamente compatibles, especialmente el pa-
ra-aminobenzoato, que está caracterizado, porque, se-
20 gún métodos de por sí conocidos, se condensan compues-
tos de la fórmula general R₁-CH(OH)-CH₂-NH₂, en que R₁
significa un anillo fenilo, que posee en la posición
meta un grupo hidroxilo o un grupo transformable en un
grupo hidroxilo, tal como por ejemplo grupos alcoxi,
25 aralcoxi, aciloxi o también nitro, con 1-fenil butano-

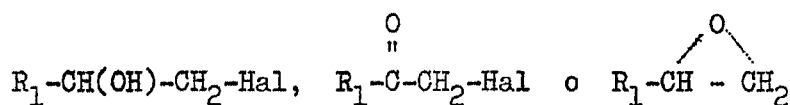
16-I-67

336093



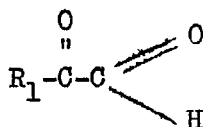
na - (3) o 1-fenil butenona - (3), o con 1-fenil-3-haló
 geno butano, y subsiguientemente se hidrogenan, en el
 caso de utilizar fenil butanona - (3) o fenil-butenona
 - (3), y eventualmente se forma el grupo hidroxilo fe-
 5 nólico libre, por una ulterior reacción según métodos
 conocidos; o también se condensa 1-fenil butil amina
 - (3) o su derivado N-bencílico con compuestos de las
 fórmulas generales

10



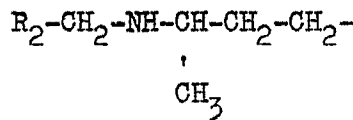
en las que R_1 tiene la significación antes citada, y
 eventualmente se hidrogena subsiguientemente, y even-
 15 tualmente se forma el grupo hidroxilo fenólico libre por
 una ulterior reacción; o también se condensa un compues-
 to de la fórmula

20



en la que R_1 tiene la significación antes citada, con
 1-fenilbutilamina-(3), y subsiguientemente se hidroge-
 na, y eventualmente se forma el grupo hidroxilo fenóli-
 co libre por ulterior reacción; o también se condensa
 25 nitrobenceno con compuestos de la fórmula general

336093



5

en la que R₂ significa un grupo ciano, aldehído, carboxi, imidocloruro (-C (Cl) = NH), o iminoéter (-C (OCH₃) = NH), en presencia de cloruro de aluminio o un agente de condensación que actúe de manera similar, y subsiguientemente se transforma el grupo nitro, pasando por el grupo amino y el grupo diazonio, en el grupo hidroxilo fenólico, según procedimientos usuales.

El compuesto según el invento, 1-[m-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenilpropilamino]etanol es una sustancia muy viscosa bajo las condiciones normales, que muestra poca tendencia a cristalizar, no es susceptible de ser destilada, y se colorea lentamente al permanecer en el aire. Con los ácidos usualmente utilizados forma sales higroscópicas, que son difíciles de manipular. Su purificación se efectúa mediante la sal, cristalina y no higroscópica, con ácido para-aminobenzoico, que puede ser separada en una forma de mayor punto de fusión y en otra forma de menor punto de fusión, por cristalización fraccionada. Ambas formas muestran aproximadamente la misma acción farmacológica,

16-I-67

336093

28 FEB 1952



y en la regeneración producen la misma forma de base.

Ejemplo 1

30 g de 1-[m-hidroxifenil]-2-aminoetanol
-(1) y 26 g de 1-fenil butanona-(3) son disueltos en
5 500 ml de metanol, y son hidrogenados con 1 g. de dióxido
de platino a 20°C hasta la absorción de las cantidades
teóricas de hidrógeno. Subsiguientemente se separa por
filtración el dióxido de platino, se lava el contenido del
filtro tres veces con 10 ml de metanol,
10 y se mezclan las soluciones reunidas con una solución
metanólica de ácido para-aminobenzoico en exceso. El
para-aminobenzoato de 1-[m-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenil-propilamino]-
etanol precipitado es separado y recristalizado fraccionalmente
15 en isopropanol y eter isopropílico.

Para-aminobenzoato de mayor punto de fusión.

p. de f. 155 a 156°C

para $C_{18}H_{23}NO_2$. $C_7H_7NO_2$

20 calculado: C 71,00 H 7,16 N 6,64
encontrado: C 71,36 H 7,23 N 6,64

Para-aminobenzoato de menor punto de fusión

336093



p. de f. 152 a 154⁹⁰

encontrado: C 71,14 H 7,46 N 6,68

La base libre regenerada a partir de esto por cromatografía en gel de sílice o en solución acuosa mezclando con la cantidad equivalente de álcali, muestra:

- 1.- Espectro ultravioleta: en solución metanólica, de concentración de 19,45 μ / ml, con un espesor de capa de 1 cm, un mínimo a 240 m μ (extinción = 0,015) y un máximo a 275 m μ (extinción = 0,130).
- 2.- Cromatografía en capa delgada: según la técnica de tiras o bandas en cuña, de Stahl (Dünnschichtchromatographie, 1962, pág. 38), con una anchura de banda de 40 mm, una anchura de la zona de recorrido de 5 mm al comienzo, y una altura del tronco de cono de 65 mm, la relación del tramo de recorrido del compuesto según el invento, al tramo de recorrido de un colorante normalizado (número 26 CIBA Oracetrot), para la que se introdujo la expresión R_{St} , era de 0,865 (tomada como valor medio de 10 mediciones), cuando se utiliza como capa de sorción gel de sílice Eastman Chromagram Sheet, tipo K 301 R, y como disolvente cloroformo/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25%, en proporción de 18 ml/2 ml/0,2 ml.
- 3.- Valores de análisis de la base libre.

16-I-67

336093



Para $C_{18}H_{23}NO_2$

calculado: C 75,80 H 8,12 N 4,9

encontrado: C 76,31 H 8,14 N 4,86

Ejemplo 2.

5 50 g de 1-[m-hidroxifenil]-2-aminoetanol
-(1) y 47,55 g de 1-fenil butanona-(3) son sidueltos en
700 ml de metanol, e hidrogenados a la temperatura am
biente con 1,2 g de dióxido de platino. Después de ab-
sorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se separa
10 por filtración del dióxido de platino, se lava el con-
tenido del filtro varias veces con metanol, y se evapo
ran en vacío las soluciones reunidas a baja temperatura.
El residuo siruposo remanente es recogido en éter, lava
do con agua y después secado sobre sulfato de sodio.
15 Subsiguientemente, se mezcla la solución con una solu-
ción en éter de ácido para-aminobenzoico en exceso, se
separa por filtración el precipitado resultante, se la
va con éter y se seca. El para-aminobenzoato funde en-
tre 160 y 161°C. El punto de fusión es idéntico a los
20 que se obtienen cuando se mezcla una parte de cada uno
de los ésteres del ácido para-aminobenzoico de mayor
punto de fusión y de menor punto de fusión, obtenidos
en el ejemplo 1 por recristalización fraccionada.

Ejemplo 3.

25 Una solución de 1,5 g (= 0,010 moles) de

16-I-67

336093



1-fenil butil amina-(3) en 10 ml de alcohol absoluto, con una solución de 1,5 g (= 0,010 moles) de 1-(m-hidroxifenil)-glicoxal en 12 ml de alcohol absoluto es hidrogenada a la temperatura ambiente, con un catalizador de platino, hasta acabar la absorción de hidrógeno. Después de separar por filtración el catalizador y evaporar el alcohol, se purifica, de acuerdo con el Ejemplo 1, el 1-[m-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenil-propilamino]-etanol formado.

10 Ejemplo 4.

17,1 g de 1-[m-hidroxifenil]-2-aminoetanol-(1) y 16 g de 1-fenilbuten-(1)-ona-(3), disueltos en 175 ml de metanol, son hidrogenados con dióxido de platino hasta que termina la absorción de hidrógeno, y son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1.

15 Ejemplo 5.

3,2 g de m-benzoiloxi-omega-bromoacetofenona son suspendidos en 10 a 15 ml de benceno, y son mezcados con 5,2 g de bencil-[3-fenil-butil-(2)] amina, y se calienta la mezcla durante media hora hasta aproximadamente 70°C. El bromhidrato de bencil-[3-fenilbutil-(2)]-amina que se separa por cristalización es filtrado con succión y la solución en benceno es lavada ulteriormente con agua. Subsiguientemente, se agita con ácido clorhídrico aproximadamente 3 N, se separan las dos

16-I-67

336093



fases resultantes, y se alcaliniza la capa acuosa con amoníaco en exceso. La m-benzoiloxi-omega- \lrcorner N-bencil-N-(1-metil-3-fenilpropil)-amino \lrcorner -acetofenona que precipita después de corto tiempo, se deja después de añadir 5 20 ml de alcohol, a la temperatura ambiente durante 12 horas con KOH alcohólica en exceso, de donde se precipita el clorhidrato aceitoso de la m-hidroxi-omega- \lrcorner N-bencil-N-(1-metil-3-fenilpropil)-amino \lrcorner -acetofenona mediante introducción de gas HCl, y se separa por 10 decantación del alcohol. Después de lavar varias veces el producto aceitoso con alcohol absoluto, se añade la cantidad de alcohol acuoso al 30% que es necesaria para la disolución del clorhidrato, y se hidrogena con 1 g de catalizador de paladio-carbón al 2%, a la presión 15 y temperatura normales. El catalizador es separado por filtración, después la solución es alcalinizada y la mezcla es concentrada en vacío varias veces en presencia de benceno. El residuo es extraído con isopropanol absoluto, y la solución de 1- \lrcorner m-hidroxifenil \lrcorner -2- \lrcorner 1-metil-3-fenil-propilamino \lrcorner -etanol, así obtenida, es 20 purificada análogamente al ejemplo 1.

336093



La presente solicitud que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 28 de
Enero de 1.966, bajo el número T 30347 IVb/12qu, se
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tututo sobre Propiedad Industrial.

N O T A

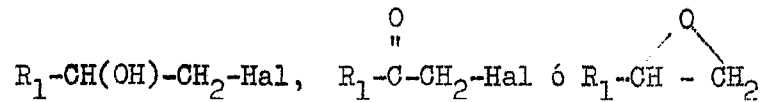
Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los siguientes:

- 10 1.- Un procedimiento para la preparación
de 1-[m-hidroxifenil]-2-[1-metil-3-fenilpropil-(1)
-amino]-etanol-(1) y de sus sales farmacológicamente
compatibles, especialmente el para-aminobenzoato, ca-
racterizado por que: (a) se condensan compuestos de
15 la fórmula general $R_1-CH(OH)-CH_2-NH_2$, en la que
 R_1 significa un radical fenilo, que lleva en la posi-
ción meta un grupo hidroxilo o un grupo transformable
en un grupo hidroxilo, con fenil-butanona - (3), o fe-
19 nil-butenona - (3), o con 1-fenil-3-halógeno-buteno, y

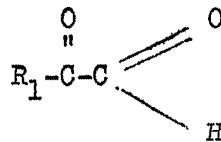
336093



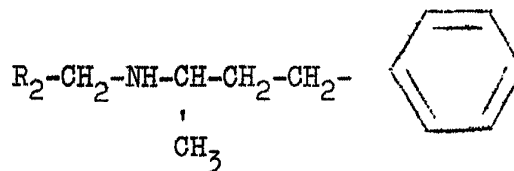
subsiguientemente se hidrogena eventualmente, ó, (b) se condensa 1-fenilbutilamina-(3) o su derivado N-bencilico con compuestos de las fórmulas generales



5 en las que R_1 tiene la significación antes indicada, y eventualmente se hidrogena subsiguientemente, ó (c) se condensa 1-fenilbutilamina-(3) con un compuesto de la fórmula general



10 en la que R_1 tiene la significación antes indicada, se hidrogena subsiguientemente, y, siempre que sea necesario, se forma el grupo hidroxilo fenólico libre en los productos de reacción de las reacciones (a) a (c), por ulterior reacción, o (d) se condensan con nitrobenzenceno en presencia de un agente de condensación, tal como
14 cloruro de aluminio, compuestos de la fórmula general



19-I-67

336093



en la que R_2 significa un grupo ciano, aldehido, carboxi, imidocloruro o iminoéter, se reduce el grupo nitro a grupo amino, se diazota éste, y se concentra por ebullición para obtener el correspondiente fenol.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean compuestos, en los que el radical fenilo R_1 está sustituido en la posición meta por un grupo alcoxi, aralcoxi, aciloxi o nitro.

10 3.- Un procedimiento para la preparación de 1- \square m-hidroxifenil \square -2- \square 1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino \square -etanol-(1) y de sus sales farmacológicamente compatibles, especialmente el para-aminobenzoato.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P. A.