



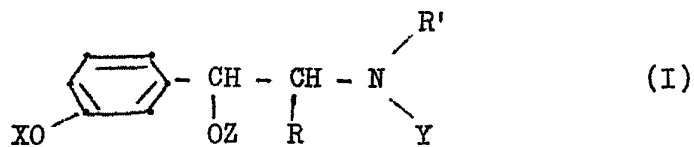
343008

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACILAMINOFENOLALCANOLES"
a favor de la firma alemana DIWAG Chemische Fabriken GmbH.,
domiciliada en 1 BERLIN 28 (Alemania), Oraniendamm 7-9.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento
para preparar acilaminofenolalcanoles de la fórmula gene-
ral



5. en la que

343008

13 JUL



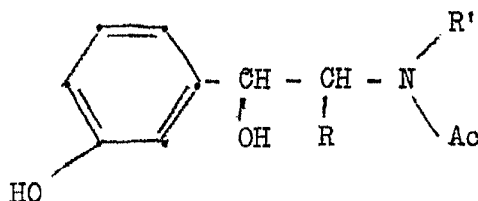
- R es hidrógeno o un alquilo inferior con uno a cuatro átomos de carbono,
5. Y es el radical acílico de un ácido monocarboxílico o dicarboxílico alifático, saturado o insaturado, de un ácido aromático o heterocíclico o de un ácido orgánico más complejo, eventualmente con acción fisiológica propia (como, por ejemplo, el ácido teofilinacético),
10. R' es hidrógeno o un grupo alquílico inferior, lineal o ramificado, con dos a cuatro átomos de carbono, y
- X y Z son hidrógeno o bien Y (en cuyo caso Y tiene el significado que se ha expuesto antes).
15. Se sabe que las hidroxilfenolalcanolaminas de acción terapéutica se descomponen en el organismo bastante rápidamente, convirtiéndose en compuestos ineficaces. En muchos casos, esta desintegración rápida es deseable. Sin embargo, existen enfermedades de la circulación que requieren una terapéutica con fármacos que no declinen tan rápidamente.
- 20.

Conforme al invento se ha comprobado ahora que los compuestos, hasta la fecha desconocidos,



343008

que también los acilaminofenolalcanoles de la fórmula general



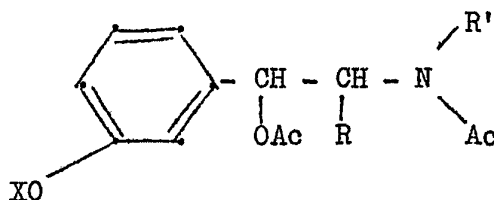
5. en la que

R y Ac tienen el significado expuesto antes, mientras que

R' es un grupo alquílico inferior con dos a cuatro átomos de carbono, lineal o ramificado,

10.

igual que los acilaminofenolalcanoles de la fórmula general



15. en la que

13 JUL



343008

R y Ac tienen el significado expuesto antes,

R' es hidrógeno o un grupo alquílico inferior, lineal o ramificado, con dos a cuatro átomos de carbono, y

5. X es hidrógeno o Ac,

presentan igualmente ventajosas propiedades terapéuticas en el aspecto de la perdurabilidad de la acción.

10. Una ventaja especial es que la toxicidad de los compuestos preparados según este invento resulta mucho menor que la de los simpaticomiméticos afines, no N-acilados, que se usan en terapéutica.

15. La mayor compatibilidad de los compuestos preparados según este invento, en comparación con los compuestos conocidos, acompañada de una acción relevante sobre la circulación, constituye para la terapéutica un progreso importante.

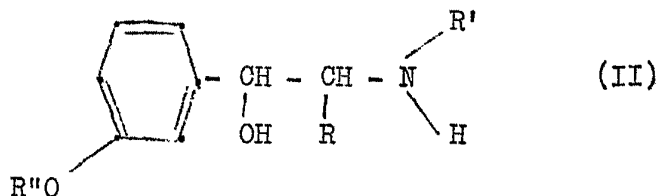
20. Objeto del invento que aquí se expone es un procedimiento del carácter indicado al principio, el cual se caracteriza por acilarse total o parcialmente a las aminas de la fórmula general

= 6 =

13 JUL



343008



5. en la que

R y R' tienen el significado expuesto en la fórmula (I) y

R'' es hidrógeno,

10. o sus sales de adición de ácido, de manera ya de sí conocida, con derivados reactivos de los ácidos carboxílicos que se han citado (como haluros, anhídridos o ésteres); o bien por acilarse total o parcialmente las aminas de la fórmula (II) con ácidos carboxílicos correspondientes, con adición de agentes desdobladores de agua (como, por ejemplo, carbonildiimidazol o dicitclohexilcarbodiimida) o a temperatura elevada.

15. A las aminas que se han de hacer reaccionar conforme a este invento pertenecen, por ejemplo, el 1-



343008

- (3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y la m-hidroxi-norefe-
drina. En calidad de haluros de ácido hallan empleo, en-
tre otros, los cloruros de acetilo, de butirilo, de ben-
zoilo y de nicotinoilo, así como también el bromuro de
propionilo. Anhídridos que cabe emplear en el cuadro del
5. invento son, por ejemplo, el anhídrido acético, el suc-
cínico, el maleico, el glutárico y el benzoico. En calidad
de ésteres pueden utilizarse los ésteres metílicos o etí-
licos de los ácidos propion-, benzo-, nicotin-, pivalin-
10. y quinolin-2-carboxílicos o del ácido teofilin-7-acético
y muchos otros.

- En la reacción de los haluros o anhídridos
de ácido en solución de piridina pueden hacerse reaccio-
nar, en lugar de las aminas de la fórmula II, también las
15. sales de adición de ácido de éstas, como los clorhidratos
o los bromhidratos. Para la reacción de los ésteres de
ácido carboxílico se introduce de preferencia, para la
conversión cuantitativa, un exceso de éster, para el caso
de que tengan de prepararse compuestos de la fórmula (I)
20. en los que X y Z sean hidrógeno. En cambio, si para la
obtención de estos últimos compuestos se hacen reaccionar
las aminas con haluros de ácidos, es conveniente, para
lograr productos de reacción homogéneos, actuar con can-
tidades molares, en frío. La condensación de aminas con
ácidos carboxílicos se efectúa convenientemente en disol-



= 8 =
343008

- ventes inertes no miscibles con el agua y extrayendo el agua de reacción por destilación accotrópica. La condensación con ayuda de dicitohexilcarbodiimida se lleva a cabo en alcoholes, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, piridina u otros disolventes.
- 5.

- Para obtener compuestos de la fórmula (I) en los que X es hidrógeno, o sea para obtener aminofenol-alcanolos parcialmente acilados, se procede por ejemplo acilando de manera conocida una fenolalcanolamina de la fórmula (II), en la que Rⁿ es un radical bencílico u otro radical fácilmente desdoblable, en el grupo amínico y en el grupo OH libre y disociando a continuación de manera conocida el grupo protector Rⁿ por reacción conservadora (por ejemplo, hidrogenolíticamente).
- 10.

16. La preparación de los compuestos de este invento se describe con más detalle en los ejemplos que siguen:

EJEMPLO 1.

20. N-pivaloil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

- Se disolvieron en 150 cc de piridina 15,3 g de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y, agitando y refrigerando con hielo, se instilaron en 20 minutos 12,1 g de cloruro de pivaloilo. Se agito durante dos horas todavía, a 25°, y luego se secó en vacío. El residuo se trató con
- 25.



= 9 =

343008

- 0,05 moles de sosa y 25 cc de agua y se volvió a secar, y de este residuo se extrajo con alcohol la amida formada. Para separar el compuesto de partida no reaccionado, se disolvió en n-butanol el residuo de la evaporación y se sacudió varias veces con tampón de fosfato (pH 8). La sustancia contenida en el butanol, una vez recristalizada en acetato de etilo, dio 11,8 g (50% de la teoría) de N-pivaloil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 115-117°C, que se manifestaron homogéneos en el cromatograma de capa delgada.

Análisis para $C_{13}H_{19}NO_3$ (peso molecular = 237,3):
 N calculado = 5,93% N hallado = 5,95%.

EJEMPLO 2.

15. N-acetil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

- Se disolvieron en 150 cc de piridina 56,9 g de clorhidrato de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y agitando y a 20°C, se instilaron en el curso de dos horas 30,6 g de anhídrido acético. Después de una noche de reposo, se concentró hasta sequedad, se disolvió el residuo con 31,8 g de sosa anhidra y 100 cc de agua y se volvió a concentrar. Se extrajo el residuo tres veces con 250 cc de isopropanol, y los extractos combinados dieron, después de evaporación, 52,4 g de residuo sólido.
- 20.
25. Se recristalizó éste dos veces en isopropanol y se obtu-



= 10 =

343008

vieron 31,0 g (52% de la teoría) de N-acetil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, homogéneo en el cromatograma de capa delgada y con punto de fusión de 118-119°C.

Análisis para C₁₀H₁₃NO₃ (peso molecular = 195,2):
N calculado = 7,18% N hallado = 7,08%.

5.

EJEMPLO 3.

N-propionil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

16,4 g de monohidrato de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol se agitaron en reflujo en 35 g de éster propílico de ácido propiónico durante 24 horas. A continuación se concentró en vacío hasta sequedad y se recristalizó el residuo en isopropanol/acetato de etilo. Se obtuvieron 12,1 g (58% de la teoría) de N-propionil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, de punto de fusión 112-114°C.

10.

Análisis para C₁₁H₁₅NO₃ (peso molecular = 209,25):
N calculado = 6,69% N hallado = 6,68%.

15.

EJEMPLO 4.

N-acetil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminopropanol

1,67 g de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminopropanol se calentaron en reflujo durante 12 horas con 20 cc de éster n-butílico de ácido acético. Después de concentrar hasta sequedad, se cromatografió en gel de sílice con benceno/metanol (4 + 1). La fracción principal resultó

20.



343008

Homogénea en el cromatograma de capa delgada, y después de cristalización en acetona/éter, dio 0,88 g (42% de la teoría) de N-acetil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminopropanol, de punto de fusión 115-116°C.

5. Análisis para $C_{11}H_{15}NO_3$ (peso molecular = 209,3)
N calculado = 6,69% N hallado = 6,52%.

EJEMPLO 5.

N-succinoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

10. Se disolvieron en 100 cc de acetona 8,55 g de monohidrato de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y se mezcló la solución con 5 g de anhídrido succínico disueltos en 100 cc de acetona. Después de una hora de reposo, se calentó la mezcla en reflujo durante 30 minutos todavía y luego se la secó. El residuo oleoso cristalizó al

15. triturarlo con éster etílico de ácido acético. Para el análisis, se volvió a recristalizar en acetona. Rendimiento: 12,1 g (96% de la teoría) de N-succinoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, de punto de fusión 133-134°C, en forma de cristales blancos, que resultaron fácilmente solubles en agua, metanol y etanol.

20. Análisis para $C_{12}H_{15}NO_3$ (peso molecular = 253,3):
N calculado = 5,53% N hallado = 5,79%.

13 JUL



= 12 =

343008

EJEMPLO 6.

N-maleinil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

- Se hicieron reaccionar, de la misma manera que en el ejemplo 5, 17,1 g de monohidrato de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol con 9,8 g de anhídrido maleico. Recristalizando en metanol, se obtuvieron 12,1 g de N-maleinil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, de punto de fusión 181-183°C (Descomposición). La sustancia se disolvió en los alcoholes inferiores y en solución acuosa de bicarbonato.

Análisis para $C_{12}H_{13}NO_5$ (peso molecular = 251,2):
N calculado = 5,58 % N hallado = 5,48%.

EJEMPLO 7.

N-nicotinoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

- Se fundieron 17,1 g de monohidrato de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol con 50 g de éster metílico de ácido nicotínico y se agitó la fusión a 160°C durante cuatro horas. Luego se destiló en vacío gran parte del éster de ácido nicotínico sobrante, se disolvió el residuo en 250 cc de agua, se sacudió la solución tres veces con éter y se volvió a secar. El residuo de la evaporación se cromatografió en gel de sílice con benceno/metanol (4+1) y dio como fracción principal 12,5 g (48% de la teoría) de N-nicotinoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, de



13 JUL 1960

= 13 =

343008

punto de fusión 146-148°C, que para el análisis se re-
cristalizó en etanol/éter.

Análisis para $C_{14}H_{14}N_2O_3$ (peso molecular = 258,3):
N calculado = 10,85% N hallado = 10,58%.

5. EJEMPLO 8.N-teofilin-7-acetil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

10. Se fundieron en un matraz redondo 15,3 g de
1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y 25,2 g de éster meti-
lico de ácido teofilin-7-acético y con el tubo ascendente
aplicado, se mantuvo la fusión a temperatura de 120 a 125°C
durante dos horas. Después del enfriamiento, se volvió
a disolver la torta cristalina en metanol abundante. Se
15. obtuvieron 22,7 g (61% de la teoría) de N-teofilin-7-
-acetil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, en forma de
cristales blancos, homogéneos según la cromatografía de
capa delgada y de punto de fusión 210-212°C.

Análisis para $C_{17}H_{19}N_5O_5$ (peso molecular = 373,4):
N calculado = 18,78% N hallado = 18,42%.

20.

EJEMPLO 9.N-benzoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

8,55 g de monohidrato de 1-(3'-hidroxifenil)-
-2-aminoetanol y 6,1 g de ácido benzoico se hirvieron en
reflujo con adición de una gota de ácido sulfúrico concen-

13 JUL



= 14 =

343008

trado en 200 cc de xileno, intercalando un separador de agua. Después de la separación de unos 2 cc de agua la reacción quedó terminada. Se extrajo en vacío gran parte del xileno, se recogió el residuo en cloruro de metileno, se lavó tres veces con agua y se concentró hasta sequedad. Recristalizando el residuo en éster etílico de ácido acético, se obtuvieron 11,4 g de N-benzoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, de punto de fusión 149-150°C. Esta sustancia formó cristales incoloros, que resultaron insolubles en agua, en ácidos y en álcalis y fácilmente solubles en los alcoholes inferiores.

10.

Análisis para $C_{15}H_{15}NO_3$ (peso molecular = 257,3):
N calculado = 5,45% N hallado = 5,24%.

EJEMPLO 10.

15.

N-benzoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol

20.

Se disolvieron en 100 cc de piridina 15,3 g de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y 12,2 g de ácido benzoico y a -10°C, se introdujeron por porciones 20,6 g de dicitclohexilcarbodiimida. En el curso de cinco horas se dejó calentar a la temperatura ambiente y se filtró por succión para separar de la dicitclohexilurea. Se concentró el filtrado en vacío y se recristalizó el residuo en acetato de etilo. Se obtuvo, con rendimiento del 72%, N-benzoil-1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol, que resultó idéntico, en punto de fusión, punto de fusión mixto y aná-



13 JUL 1931

= 15 =

343008

lisis, a la substancia obtenida según el ejemplo 9.

EJEMPLO 11.

N-acetil-(3'-hidroxifenil)-2-etilaminoetanol

5. Se calientan en reflujo durante 16 horas 11,8 g de 3'-hidroxifenil-2-etilaminoetanol en 150 cc de éster n-butílico de ácido acético y durante este tiempo se destila por una columna, como aceótropo, el n-butanol formado. A continuación se lleva hasta sequedad en vacío y se purifica el residuo en columna cromatográfica.
10. Junto a 22% del compuesto de partida se obtienen 8,2 g de N-acetil-(3'-hidroxifenil)-2-etilaminoetanol (56% de la teoría). Punto de fusión: 109 a 110°C en acetato de etilo).

15. Análisis para $C_{12}H_{17}NO_3$ (peso molecular = 223,3):
N hallado = 6,23% N calculado = 6,28%.

Este compuesto puede obtenerse también por reacción de la amina de partida con anhídrido acético en piridina.

EJEMPLO 12.

20. 1-(3'-acetoxifenil)-2-acetamino-1-acetoxietano

Se disuelven en 40 cc de piridina 15,3 g de 1-(3'-hidroxifenil)-2-aminoetanol y, después de añadir 50 g de anhídrido acético, se calienta en reflujo. Al cabo de dos horas se lleva en vacío hasta sequedad, se



13

= 16 =

343008

disuelve el residuo en cloroformo, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después de evaporar el cloroformo, se obtienen 26,2 g del compuesto triacetílico citado arriba (96,5% de la teoría). Punto de fusión:

5. 109-110°C.

Análisis para $C_{14}H_{17}NO_5$ (peso molecular = 279,3):

N hallado = 5,04% N calculado = 5,02%.

EJEMPLO 13.

10. 1-(3'-hidroxifenil)-2-acetamino-acetoxietano

a) Se disuelven en 8 cc de piridina 4,86 g de 1-(3'-benciloxifenil)-2-aminoetanol y, después de añadir 4,1 g de anhídrido acético, se agita a 100°C durante dos horas. Después de expulsar la piridina, el residuo cris-

15. taliza al verterlo en agua helada. Se vuelve a disolver en isopropanol acuoso el producto bruto y se obtienen 6 g (92% de la teoría) de 1-(3'-benciloxifenil)-2-acetamino-1-acetoxietano, de punto de fusión 62-64°C.

Análisis para $C_{19}H_{21}NO_4$ (peso molecular = 327,4):

20. N hallado = 4,23% N calculado = 4,28%.

b) 5 g del éter bencílico anterior se disuelven en 200 cc de etanol, y, con adición de 5 g de carbón paladiado (al 10%), se hidrogena a la temperatura ambiente.

25. Al cabo de 1½ horas aproximadamente queda absorbida la



343008

cantidad teórica de hidrógeno. Se separa entonces el catalizador por filtración, se expulsa el alcohol en vacío y se redissuelve el residuo en éster etílico de ácido acético.

5. Se obtienen 2,0 g de 1-(3'-hidroxifenil)-2-acetamino-1-acetoxietano (52% de la teoría), de punto de fusión 107-108°C.

Análisis para $C_{12}H_{15}NO_4$ (Peso molecular = 237,3):
N hallado = 5,92% N calculado = 5,90%.



343008

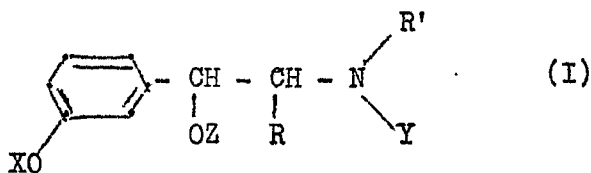
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades de las demandas de patentes alemanas nº D 50 562 IVb/12 c del 14.7.66., nº D 53 088 IVb/12q del 16.5.67 y nº D 53177

5. *IVb/12q* del 26 de Mayo de 1967, existiendo en todas ellas unidad de invención:

1. Procedimiento para preparar acilaminofenol-alcanoles, de la fórmula general

10.



en la que

15.

R es hidrógeno o un alquilo inferior con uno a cuatro átomos de carbono,



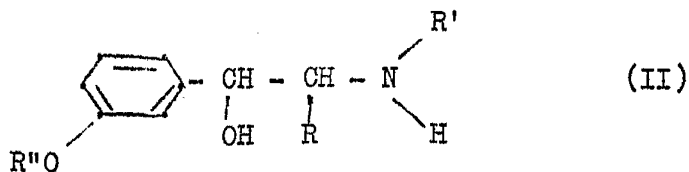
343008

Y es el radical acílico de un ácido monocarboxílico o dicarboxílico alifático, saturado o insaturado, de un ácido aromático o heterocíclico o de un ácido orgánico más complejo, eventualmente con acción fisiológica propia (como, por ejemplo, el ácido teofilinacético),

R' es hidrógeno o un grupo alquílico inferior, líneal o ramificado, con dos a cuatro átomos de carbono y

X y Z son hidrógeno o bien Y (en cuyo caso Y tiene el significado que se ha expuesto antes),

caracterizado por acilarse total o parcialmente aminas de la fórmula general



15. on la que

R y R' tienen el significado expuesto en la fórmula (I) y

R'' es hidrógeno,



343008

o sus sales de adición de ácido, de manera ya de sí conocidas, con derivados reactivos de los ácidos carboxílicos citados (como haluros, anhídridos o ésteros); o bien por acilarse parcial o totalmente las aminas de la fórmula

5. (II) con ácidos carboxílicos correspondientes, con adición de agentes desdobladores de agua (como, por ejemplo, carbonildiimidazol o dicitclohexilcarbodiimida) o a temperatura elevada.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, para la obtención de compuestos de la fórmula (I) en los que X es hidrógeno, se acila de manera conocida una fenolalcanolamina de la fórmula (II), en la que Rⁿ es un radical bencílico u otro radical fácilmente desdoblable, en el grupo amínico y en el grupo OH
15. libre y a continuación se disocia de manera conocida el grupo protector Rⁿ mediante reacción conservadora (por ejemplo, por vía hidrogenolítica).

20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, para la obtención de compuestos de la fórmula (I) en los que X y Z significan hidrógeno, se hierven en reflujo con exceso de éster aminas de la fórmula (II) en las que Rⁿ es hidrógeno.

343008



4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, para la obtención de compuestos de la fórmula (I) en los que X y Z son hidrógeno, se hace reaccionar 1 mol de los haluros de ácido o los anhídridos de ácido, en piridina y en frío, con 1 mol de amina o de clorhidrato de amina.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que durante la reacción de las aminas y los ácidos carboxílicos se extrae por destilación acoetrópica con disolventes como el benceno, el tolueno, el xileno o los hidrocarburos halogenados el agua de reacción formada.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que para la reacción de las aminas con los ácidos carboxílicos con adición de carbonildimidazol o ciclohexilcarbodiimida se actúa en un disolvente como el metanol, el cloruro de metileno, el tetrahidrofurano o la piridina, eventualmente a temperatura elevada.
7. Procedimiento para preparar acilaminofenolalcanoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 21 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de julio de 1967

p.a.

JAIME ISERA

Firmado: J. G. KOURGUSI