

344319

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de TROPONWERKE DINKLAGE & CO.

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Berlinerstr. 220, Köln-Mülheim, República
Federal Alemana

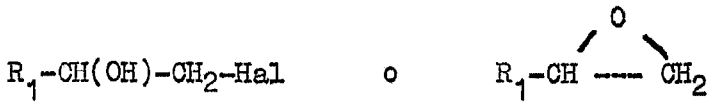
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(3,5-DIHI-DRO-
XIFENIL)-2- \sphericalangle 1-METIL-3-FENIL-PROPI-(1)-AMINO \sphericalangle -ETANOL-
(1)"



El invento concierne al nuevo compuesto 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-2- $\sqrt{1}$ -metil-3-fenilpropil-(1)-amino $\sqrt{}$ -etanol-(1)-, a las sales fisiológicamente compatibles del mismo, asi como a un procedimiento para la preparación de estos nuevos compuestos, que pueden aparecer en diferentes formas estereoisómeras. Estos compuestos, que pueden ser preparados según procedimientos de por sí conocidos, muestran acciones farmacológicamente muy interesantes, entre otras sobre el sistema circulatorio y coronario. Por lo tanto, el invento concierne además a la utilización de este compuesto como medicamento, asi como a un procedimiento para la curación de enfermedades o dolencias, por ejemplo del sistema circulatorio y coronario.

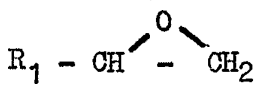
El 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-2- $\sqrt{1}$ -metil-3-fenilpropil-(1)-amino $\sqrt{}$ -etanol-(1) y sus sales fisiológicamente compatibles, especialmente el paraaminobenzoato, se preparan de acuerdo con el invento: a) condensando compuestos de la fórmula general $R_1-CH(OH)-CH_2-NH_2$, en que el radical R_1 significa un radical fenilo, que lleva grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5, con 1-fenilbutanona-(3), 1-fenilbutenona-(3) o con 1-fenil-3-halógenobutano e hidrogenando subsiguientemente; o b) condensando 1-fenilbutilamina-(3) o su derivado N-bencílico con compuestos de las fórmulas generales

25



en las que R_1 tiene el significado antes indicado, o con una mezcla de $R_1-CH(OH)-CH_2-Hal$ y

30

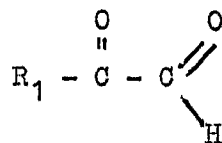


344819



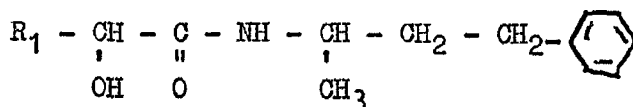
o c) condensando 1-fenilbutilamina-(3) con un compuesto de la fórmula

5



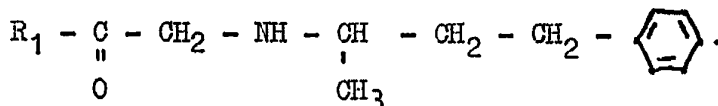
en la que R₁ tiene el significado antes indicado, e hidrogenando subsiguientemente; o d) reduciendo un compuesto de fórmula

10



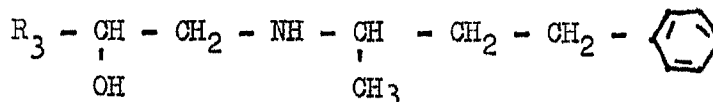
en la que R₁ tiene el significado antes indicado, preferiblemente utilizando LiAlH₄; o e) reduciendo un compuesto de la fórmula

15



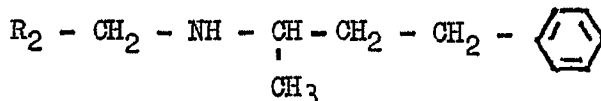
en que R₁ tiene el significado antes indicado, o su derivado N-bencílico; o f) regenerando los grupos hidroxilo fenólicos libres en un compuesto de la fórmula general

20



en la que R₃ significa un anillo fenilo, que está sustituido en las posiciones 3 y 5 con los grupos susceptibles de ser transformados en grupos hidroxilo; o g) condensando 1,3-dinitrobenoeno con compuestos de la fórmula general

25



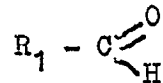
30

en la que R₂ significa un grupo ciano, aldehido, carboxi, imidocloruro (-C(Cl) = NH), o iminoeter (-C(O-alcohol) = NH), en presencia de cloruro de aluminio o de agentes de



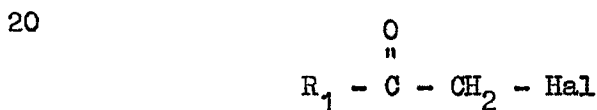
condensación que actúan similarmente, y subsiguientemente reduciendo los grupos nitro a grupos amino, y diazotanto e hirviendo después a estos.

5 La amida del ácido mandélico sustituido, utilizada en el procedimiento (d) como producto de partida, es preparada preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



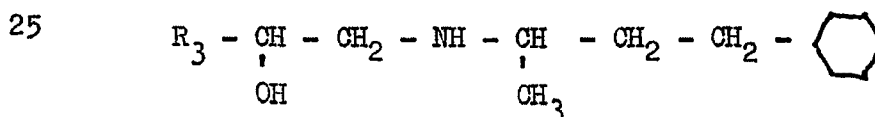
10 en la que R_1 tiene el significado antes indicado, con HCN en solución alcohólica, para formar el iminoeter del ácido mandélico sustituido por fenilo y haciendo reaccionar subsiguientemente con 1-fenilbutilamina-(3) para formar la correspondiente amida.

15 La acetofenona sustituida, o su derivado bencílico, empleada como producto de partida en el procedimiento (e), puede ser preparada convenientemente condensando 1-fenilbutilamina-(3), o su derivado N-bencílico, con un compuesto de fórmula



en la que R_1 tiene el significado antes indicado.

Los compuestos de fórmula



en la que R_3 tiene el significado antes indicado, pueden ser preparados convenientemente según uno de los procedimientos (a) a (e), empleando en este caso compuestos de

30



partida que, en lugar del radical R₁, llevan el radical R₃. La regeneración de los grupos hidroxilo fenólicos puede realizarse entonces directamente a continuación de la preparación de los compuestos, sin necesitar que los compuestos sean previamente aislados y purificados, Sustituyentes especialmente apropiados para el anillo fenilo en el anterior radical R₃, son grupos alcoxi, aralcoxi, aciloxi, amino y nitro.

El compuesto 1-(3,5-dihidroxifenil)-2- $\sqrt{1}$ -metil-3-fenilpropil-(1) amino etanol-(1) (designado en lo que sigue como compuesto I), y sus sales fisiológicamente compatibles, pueden ser empleados en forma de preparados galénicos o medicinales adecuados, para el tratamiento de la bronquitis espástica, el asma bronquial, la insuficiencia coronaria, en perturbaciones del ritmo del corazón y de los conductos sensoriales, para el tratamiento de impactos nerviosos o choques, pero también para perturbaciones vasculares o de la circulación sanguínea en el sistema periférico y en el cerebro.

La dosis individual activa del compuesto I se encuentra convenientemente entre 0,3 y 15 mg., y la del para-aminobenzoato del compuesto I, más soluble (designado en lo que sigue como compuesto II), está preferiblemente entre 0,5 y 20 mg., según que el compuesto I o sus sales sean administrados en forma de polvos, cápsulas, tabletas, grageas o supositorios, en forma de un aerosol dosificador, de jarabe, de una solución para goteo o en calidad de solución para inyección. La dosis diaria puede ser, en caso necesario, un múltiplo de la dosis individual; en el caso de las tabletas, se pueden administrar, por ejem-



5 plo, 2 a 5 veces por día 0,5 a 5 mg. del compuesto II, en el caso de grageas adecuadas se pueden administrar también 2 a 3 veces por día, 1 a 10 mg. del compuesto II. En el caso de supositorios, se emplea convenientemente una mayor cantidad del compuesto activo - hasta de 20 mg. del compuesto II -.

10 Para lograr una acción más uniforme, el compuesto I, o sus sales fisiológicamente compatibles, pueden ser puestos bajo una forma o preparado de acción retardada o sostenida, por ejemplo con ayuda de resinas intercambiadoras de iones o de sustancias no digeribles de naturaleza inorgánica, por revestimiento con lacas o barnices y con otras sustancias formadoras de película, que hacen posible un desprendimiento continuo del material activo en los tramos correspondientes del tracto gastrointestinal.

15 Para la transformación del material activo en cápsulas, tabletas y grageas se emplean materiales auxiliares tales como aglutinantes (gelatina, polivinilpirrolidona, goma arábica, azúcar), agentes fragmentadores (almidón, formalina-caseina, glicolato de celulosa, formaldehído - gelatina), agentes lubricantes (talco, leche en polvo, alcohol cetílico), agentes antiadherentes (estearato de calcio o de magnesio), y también agentes de retención de la humedad (glicerina o almidón), así como eventualmente materiales colorantes y de carga. Las formas de administración líquidas son mezcladas convenientemente con agua o mezclas de agua y alcohol como disolvente, y en caso necesario después de añadir azúcar, materiales edulcorantes y otros agentes correctores del sabor.

30 En la preparación de supositorios, se utilizan



una o varias de las grasas neutras conocidas. Para elevar la viscosidad e inhibir de esta manera la sedimentación del material activo, es favorable la adición a la masa para supositorios de una pequeña cantidad de monoestearato de aluminio o de ácido silícico coloidal.

5 Para la preparación de una solución para inyección de utilización intravenosa, la cantidad necesaria del compuesto I, o de sus sales, es disuelta en solución isotónica de sal común.

10 Una solución alcohólica del compuesto I o de sus sales puede ser utilizada como aerosol dosificador, con ayuda de gases propulsores apropiados, por ejemplo diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano.

15 Para la preparación galénica o medicinal de tabletas y grageas se indican a título de ejemplo las siguientes cargas o mezclas:

1.- Carga o mezcla para la preparación de 1000 tabletas con 5,0 mg. de material activo por tableta:

20	Compuesto II	5,0 g
	Lactosa	57,0 g
	Almidon	32,0 g
	Polivinilpinolidona	3,0 g
	Talco	2,7 g
	Estearato de magnesio	<u>0,3 g</u>
25		100,0 g

2.- Carga para la preparación de 1000 tabletas con 0,5 mg. de material activo por tableta.

30

344819



	Compuesto II	0,5 g
	Lactosa	57,0 g
	Almidón	36,5 g
	Gelatina	3,0 g
5	Talco	2,7 g
	Estearato de magnesio	<u>0,3 g</u>
		100,0 g

3.- Carga para la preparación de 20.000 núcleos para grageas con 10 mg. de material activo por gragea

10	Compuesto II	200,0 g
	Lactosa	720,0 g
	Almidón	360,0 g
	Polivinilpinolidona	40,0 g
	Aerosil	20,0 g
15	Talco	54,0 g
	Estearato de magnesio	<u>6,0 g</u>
		1400,0 g

Los núcleos así preparados pueden ser transformados en grageas con jarabe azucarado, hasta llegar al peso deseado. El jarabe azucarado puede contener, para la rápida formación de la envolvente de las grageas, carbonato de calcio y/o talco, así como dióxido de titanio, colorantes y otros aditivos.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más aún el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1.- 8 g. de acetato de 1-(3,5-diacetoxifenil)-2-aminoetanol-(1) (punto de fusión 113 a 114°C.) y 4,2 g de 1-fenilbutanona-(3) son disueltos en 200 mililitros de alcohol, son mezclados con 0,7 g de dióxido de platino, y son hidrogenados a 25°C con hidrógeno hasta ab-



sorber la cantidad teórica.

Después de separar por filtración el dióxido de titanio, el alcohol es separado por destilación, el residuo remanente es mezclado con éter, es extraído y es evaporado o concentrado por evaporación.

El acetato de 1-(3,5-diacetoxifenil)-2-1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino-etanol-(1) así obtenido, es disuelto entonces en ácido clorhídrico alcohólico y es dejado reposar, hasta que se completa la hidrólisis. Entonces se concentra por evaporación en vacío la solución de reacción, se extrae con éter el residuo remanente, se seca y se mezcla con NaOH alcohólico, y se concentra de nuevo. Después de añadir agua, puede separarse o desdoblarse el residuo en una porción fácilmente soluble en agua y en una porción más difícilmente soluble en agua, a partir de la cual se obtiene, después de nueva purificación, 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino-etanol-(1), de punto de fusión 76 a 78°C.

Valores analíticos:

para C₁₈H₂₃NO₂

Calculado:	C	H	N
	71,70	7,69	4,65
Encontrado:	71,60	7,71	4,99

Para-Aminobenzoato (C₁₈H₂₃NO₃·C₇H₇NO₂)

Se mezcla 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino-etanol-(1) en solución alcohólica con ácido para-aminobenzoico en solución etérica. Por



concentración y reprecipitación se obtiene, después de se-
cado en el desecador, el 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-[1-
metil-3-fenilpropil-(1)-amino]-etanol-(1) como para-amino
benzoato. Disolviendo el para-aminobenzoato de 1-(3,5-dih
5 droxifenil)-2-[1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino]-etanol-
(1) así obtenido en isopropanol y mezclándolo con éter se
obtiene, después de separación por filtración y secado
en el desecador, un para-aminobenzoato cristalino de bajo
punto de fusión de 112 a 114°C (microestufa o banco segun
10 Kofler), que contiene todavía hasta un 6% de disolventes
(agua, isopropanol, éter). El disolvente se incorpora
siempre de la misma manera de modo que se obtenga siempre
el mismo compuesto con el mismo punto de fusión.

Si se recristaliza a partir de agua para-amino-
15 benzoato cristalino (de 112-114°C de punto de fusión), se
obtiene entonces un paraaminobenzoato con un punto de fu-
sión de 188-189°C y los siguientes valores analíticos pa-
ra $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot C_7H_7NO_2$

Calculado: C 68,40%; H 6,89; N 6,38

20 Encontrado: C 68,39%; H 6,94; N 6,43

Se llega al mismo para-aminobenzoato con el pun-
to de fusión de 188-189°C si se calienta hasta fusión el
para-aminobenzoato de más bajo punto de fusión de 112-114°C
y se le deja luego solidificar.

25 Disolviendo la forma de más alto punto de fusión
del para-aminobenzoato (p. de f. 188-189°C) en isopropanol
y haciéndola precipitar con éter se produce de nuevo la
forma de punto de fusión más bajo del para-aminobenzoato
(p. de f. 112-114°C).

344319



1268

Ejemplo 2

Orotato ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot C_5H_4N_2O_4$)

Se disuelven en metanol un mol de 1-(3,5-dihidroxi-
fenil)-2-[1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino]-etanol-
5 (1) y un mol de ácido orótico, ventajosamente en pequeño
exceso, concentrándose la solución hasta sequedad y extra-
yéndose el residuo cristalino con éter dietílico. El oro-
tato obtenido tiene un punto de fusión de 119°C.

Ejemplo 3

10 Maleato ($2 \cdot C_{18}H_{23}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$)

Se prepara el maleato siguiendo un procedimien-
to análogo al descrito en el Ejemplo 2. El maleato obte-
nido tiene un punto de fusión de 65-67°C.

Ejemplo 4

15 Pamoato ($2 \cdot C_{18}H_{23}NO_3 \cdot C_{23}H_{16}O_6$)

Se prepara el pamoato siguiendo un procedimiento
análogo al descrito en el ejemplo 2. El pamoato obtenido
tiene un punto de fusión de 134-135°C.

Ejemplo 5

20 Sulfato ($2 \cdot C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_2SO_4$)

Se calienta una solución etérica de 1-(3,5-dihidroxi-
fenil)-2-[1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino]-etanol-
(1) con una cantidad equivalente de H_2SO_4 disuelta en éter,



formándose así un precipitado. El precipitado es separado por filtración y secado. El sulfato así obtenido tiene un punto de fusión de 108-110°C.

Ejemplo 6

5 3,0 g (0,020 moles) de 1-fenilbutilamina-(3) y
3,3 g (0,020 moles) de 1-(3,5-dihidroxifenil) glioxal son
hidrogenados en solución alcohólica a la temperatura ambiente en presencia de un catalizador de platino hasta su
terminación de la absorción de hidrógeno. Subsiguiente-
10 mente, el catalizador es separado por filtración y el alcohol es separado por evaporación. Se obtiene, después de
purificar, 1-(3,5-dihidroxifenil)-2- \int 1-metil-3-fenilpropil-
(1)-amino \int -etanol-(1) con el punto de fusión de 76 a 78°C.

Ejemplo 7

15 19,0 g de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-aminoetanol-
(1) y 16 g de 1-fenilbuten-(1)-ona (3) son disueltos en
200 mililitros de metanol, son hidrogenados en presencia de dióxido de platino, y son transformados ulteriormente
como en el Ejemplo 2, después de terminarse la absorción
20 de hidrógeno.

Ejemplo 8

4,1 g de 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona
son suspendidos en 50 ml de cloroformo y son mezclados con
5,5 g de bencil- \int 3-fenilbutil-(2) \int -amina, y son calentados

344819



bajo reflujo durante 1 hora. El bromhidrato de bencil-
 [3-fenilbutil-(2)]amina, que precipita, es filtrado con
 succión, y la solución clorofórmica es lavada ulteriormen-
 te con agua. Subsiguientemente, se agita con ácido clorhí-
 5 drico aproximadamente 3 N, se separan las dos fases, y se
 alcaliniza la capa acuosa con amoniaco en exceso; precipi-
 ta 3,5-dibenciloxi-omega-[N-bencil-N-(1-metil-3-fenilpropil)
 -amino]-acetofenona y se extrae con cloroformo. La solu-
 ción es secada y después se separa por destilación el di-
 10 solvente.

La 3,5-dibenciloxi-omega-[N-bencil-N-(1-metil-
 3-fenilpropil)-amino] acetofenona se recogida en alcohol,
 y es hidrogenada con 1,5 g de catalizador de 2% de paladio
 sobre carbón, a temperatura y presión normales.

15 El catalizador es separado por filtración, el
 alcohol es separado por destilación, y el residuo es puri-
 ficado. La base precipitada tiene el punto de fusión de 76
 a 78°C.

Ejemplo 9

20 80 g de 3,5-dibenciloxibenzaldehido (punto de
 fusión 80°C) son mezclados con 9 g de HCN y 0,5 ml de
 cianuro de sodio acuoso. La mezcla es calentada. Al total
 se le añaden 50 ml de éter y 10 ml de metanol, así como
 introduciendo gas HCl con enfriamiento, y se forma el imi-
 25 noéter, el cual es hecho reaccionar durante varias horas
 a aproximadamente 70°C con 3-fenilbutilamina-(2) en alco-
 hol.

La N-[1-metil-3-fenilpropil-(1)] amida del ácido



3,5-dibenciloxi mandélico es disuelta en tetrahydrofurano es mezclada con hidruro de litio y aluminio, es suspendida en tetrahydrofurano, y es calentada bajo reflujo durante varias horas. Después de mezclar o desdoblar con agua y
5 lejía de sosa, se separa la fase de tetrahydrofurano, se seca y se elimina el disolvente por destilación. El residuo es recogido en alcohol y es desbencilado por reducción en presencia de paladio sobre carbón. El catalizador es eliminado, el disolvente es separado por evaporación, y el
10 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-[1-metil-3-fenilpropil-(1)-amino]-etanol-(1) que ha precipitado, es reprecipitado varias veces. Se obtiene un compuesto de punto de fusión de 76 a 78°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada
15 en la República Federal Alemana, con fecha 8 de Septiembre de 1966, bajo el número T 32010 IVb/12q se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

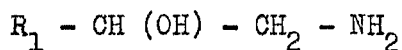
20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de 1-(3,5-

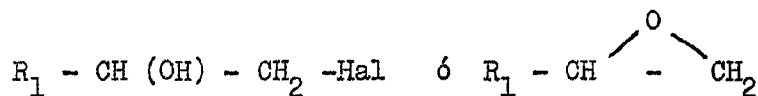
344819



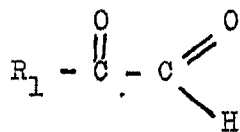
dihidroxifenil)-2-[1-metil-3-fenil-propil-(1)-amino]-
 etanol-(1) y sus sales fisiológicamente compatibles, es-
 pecialmente el para-aminobenzoato, caracterizado porque:
 a) se condensan compuestos de la fórmula general



5 en que el radical R_1 significa un anillo fenilo que po-
 see grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5, con 1-fenil-
 butanona-(3), 1-fenilbutanona-(3) o con 1-fenil-3-halóge-
 nobutano, y subsiguientemente se hidrogena; o b) se conden-
 sa 1-fenilbutilamina-(3) o su derivado N-bencílico con
 10 compuestos de las fórmulas generales

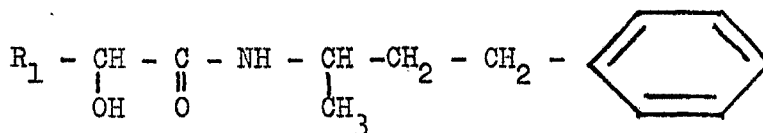


en las que R_1 tiene el significado antes indicado; o c)
 se condensa 1-fenilbutilamina-(3) con un compuesto de
 fórmula

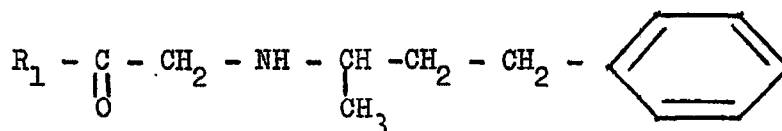


15 en la que R_1 tiene el significado antes indicado, y sub-
 siguientemente se deshidrogena; o d) se reduce un compues-
 to de fórmula

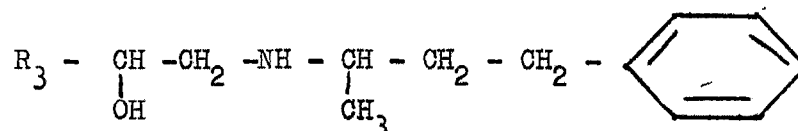
344819



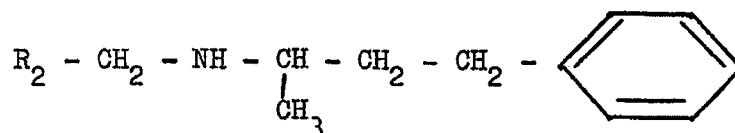
en la que R_1 tiene el significado antes indicado, preferiblemente utilizando LiAlH_4 ; o c) se reduce un compuesto de fórmula



5 en la que R_1 tiene el significado antes indicado, o su derivado N-bencílico; o f) se regeneran los grupos hidroxilo fenólicos libres en un compuesto de fórmula general



10 en la que R_3 significa un anillo fenilo, que está sustituido en las posiciones 3 y 5 con grupos que se pueden transformar en grupos hidroxilo; o g) se condensa 1,3-dinitrobenzeno con compuestos de la fórmula general



en la que R_2 significa un grupo ciano, aldehído, carboxi,

344819



imidocloruro (-C(Cl) = NH), o iminoéter (-C(O-alcohol)=
NH), en presencia de agentes de condensación, tales como
cloruro de aluminio, y subsiguientemente se reducen los
grupos nitro a grupos amino, y después se diazota y se
5 hierve a éstos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 f),
caracterizado porque se emplean los compuestos en los que
el anillo fenilo del radical R₃ está sustituido en las
posiciones 3 y 5 con grupos alcoxi-, aralcoxi-, aciloxi,
10 amino o nitro.

3.- Procedimiento para la preparación de 1-(3,5-
dihidroxifenil)-2-(1-metil-3-fenil-propil-(1)-amino)-
etanol-(1).

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
15 tecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

344819