

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C07/A61  
SUBCLASE C/K

P - 40524

Case 1/255  
P 15 43 369.9

362616

**Memoria descriptiva**



**para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años**

**a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN**

**entidad / de nacionalidad alemana**

**con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana**

**por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-  
2-AMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"  
(Clase Internacional C07c A61k)**

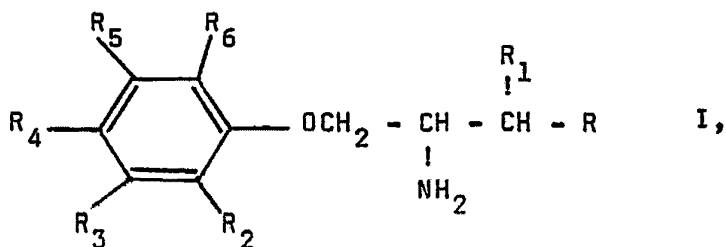
14.1.71

ENE 19



El invento concierne a procedimientos para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-aminopropanos sustituidos de la fórmula I

5

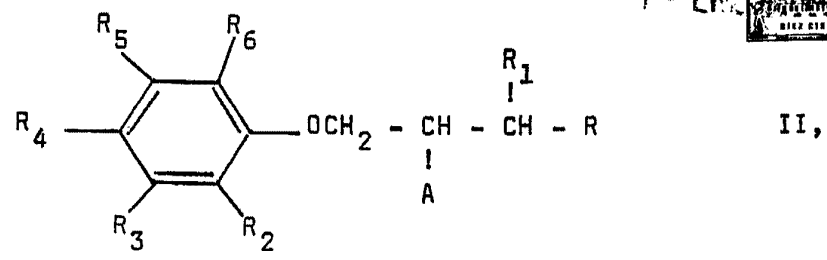


10

en que R significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 2 átomos de carbono, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> significan hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 2 átomos de carbono [teniendo uno de los radicales R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ó R<sub>5</sub> un significado distinto del de hidrógeno, cuando tres de los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> significan hidrógeno y el cuarto significa también hidrógeno o un grupo metilo; y teniendo el radical R<sub>1</sub> un significado distinto del de hidrógeno, cuando los radicales R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> significan grupos metilo (átomos de hidrógeno) y los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> significan átomos de hidrógeno (grupos metilo)] y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25

El procedimiento de acuerdo con el invento está caracterizado porque en un compuesto de la fórmula II



5

en que A representa un grupo amino secundario o terciario, que lleva uno o dos grupos protectores, se transforma el grupo A, por eliminación del grupo protector o de los grupos protectores, en un grupo amino primario. En calidad de grupos protectores entran en consideración por ejemplo los grupos bencilo, ftalilo, toluénsulfonilo o formilo. Los compuestos de la fórmula II pueden ser preparados por reacción de un 1-fenoxi-2-halógenoalcano adecuadamente sustituido con una amina secundaria o primaria adecuadamente sustituida con grupos protectores o por reacción de un 1-fenoxi-2-oxo-alcano adecuadamente sustituido con una amina primaria adecuadamente sustituida con un grupo protector, bajo condiciones reductoras.

Los compuestos de la fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico en unión con el grupo amino libre, y por lo tanto se presentan tanto en forma de racematos como también en forma ópticamente activa. Los racematos pueden ser desdoblados de manera usual en sus antípodas ópticos, por ejemplo mediante ácido D-3-bromocampo-8-sulfónico o ácido dibenzoil-D-tartárico. Otro camino para obtener los antípodas ópticos consiste en partir de un material de partida ópticamente activo.

Los 1-fenoxi-2-aminoalcanos de la fórmula general I que se pueden obtener de acuerdo con el invento pueden ser transformados de manera usual en sus sales por

adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido metansulfónico.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles tienen varias propiedades terapéuticas para la administración al hombre. En el experimento en animales con ratones desarrollan un efecto anticonvulsivo intenso que se conserva durante largo tiempo, sin que aparezca en grado esencial la sedación o tranquilización hasta ahora siempre ligada con este efecto. Se han mostrado en este caso como especialmente valiosos los 1-fenoxi-2-aminopropanos dos veces sustituidos, especialmente los que en las posiciones 2 y 6 del núcleo fenílico tienen grupos metilo y/o etilo o en la posición 2 tienen un grupo metilo o etilo y en la posición 4 tienen un grupo etilo. También son muy valiosos los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento, los cuales además de un grupo metilo o etilo en posición 2 del núcleo fenílico tienen además dos sustituyentes alcohólicos adicionales en las posiciones, 3, 4 ó 5. Un compuesto especialmente valioso es por ejemplo el clorhidrato de 1-(2',6'-dimetil)-fenoxi-2-aminopropano.

Es interesante además para fines terapéuticos el efecto antiaritmico de los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento.

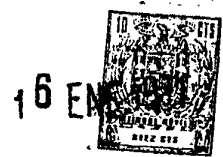
Como dosis individual para la administración oral de las sustancias que se pueden obtener de acuerdo con el invento o de sus sales por adición de ácido fisiológicamen-



te 30 hasta 200 mg (0,5 hasta 3,3 mg/kg), pudiéndose rea-  
lizar también una combinación con otras sustancias farma-  
codinámicamente activas, por ejemplo agentes tranquili-  
zantes del tipo de la benzodiazepina o de la fenotiazina  
5   na o agentes espasmolíticos del tipo de la escopolamina.  
También se pueden combinar entre si las sustancias acti-  
vas individuales de la fórmula I.

La dosis individual para la aplicación parenteral  
de las sustancias que se pueden obtener de acuerdo con  
10   el invento asciende a 0,1-20 mg (0,0016 hasta 0,33 mg/kg).

Formas de administración apropiadas para las  
sustancias de la fórmula I son por ejemplo tabletas, gra-  
geas, polvos, conos de supositorios, soluciones o formas  
de liberación retardada. Para su preparación se pueden  
15   utilizar los agentes auxiliares, de revestimiento, disgre-  
gantes, aglutinantes, lubricantes, de deslizamiento, es-  
pesantes y/o diluyentes farmacéuticos usuales, sustancias  
saporíferas, agentes auxiliares de suspensión o agentes  
para lograr un efecto de liberación retardada. Excipien-  
20   tes así como agentes diluyentes apropiados son por ejem-  
plo carbonato o fosfato de calcio, así como lactosa.  
Agentes disgregantes apropiados son por ejemplo fécula  
de maíz o ácido algínico, aglutinantes apropiados son por  
ejemplo polivinilpirrolidona, almidón o gelatina, agentes  
n25   lubricantes apropiados son por ejemplo estearato de mag-  
nesio o talco, agentes de revestimiento apropiados son  
por ejemplo ésteres de celulosa, tales como acetato-fta-  
lato de celulosa, o compuestos polivinílicos, tales como  
poli(acetato de vinilo), agentes apropiados para la pre-  
30   paración de formas de liberación retardada son por ejem-



plo carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico), agentes edulcorantes apropiados y sustancias saporíferas apropiadas son por ejemplo azúcar, sorbita, sacarina, ciclamato, vainillina o extracto de naranja.

Los siguientes Ejemplos explican el invento:

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-aminobutano.

16 g (0,05 moles) de clorhidrato de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-bencilaminobutano son hidrogenados en 100 ml de metanol y algo de agua a 80°C y 5 atmósferas manométricas, con H<sub>2</sub>, en cloruro de paladio, siendo separado el grupo bencilo. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se enfría a la temperatura ambiente, se separa el catalizador y se separa por destilación en vacío el disolvente. El residuo remanente es disuelto en un poco de etanol y se añade éter. Los cristales incoloros son filtrados con succión y secados. Rendimiento: 7,3 g (p. de f.: 210-211°C).

Los siguientes compuestos de la fórmula I fueron preparados de modo análogo:

Ejemplo No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	p. de f. del clorhidrato
2	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	137 hasta 138°C
25 3	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	257 hasta 258°C
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	160 hasta 162°C
5	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	160 hasta 165°C
6	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	173 hasta 174°C
7	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	241 hasta 243°C
30 8	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	176 hasta 178°C



Ejemplo Nº	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	p. de f. del clorhidrato
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	138 hasta 140°C
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	204 hasta 206°C
5	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	138 hasta 140°C
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	230 hasta 231°C
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	162 hasta 164°C
	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	172 hasta 173°C
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	170°C
10	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	159 hasta 160°C
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	228°C
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	220°C
	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	156 hasta 157°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	114°C
15	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	124 hasta 125°C
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	123 hasta 124°C
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	166 hasta 168°C
	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	142 hasta 143°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	209 hasta 211°C
20	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	167°C

#### EJEMPLO 27

#### Clorhidrato de 1-(2',3'-dimetilfenoxi)-2-aminopropano.

17 g (0,055 moles) de clorhidrato de 1-(2',3'-di  
 25 metilfenoxi)-2-bencilaminopropano son hidrogenados en 100  
 ml de metanol y algo de agua a 80°C y 5 atmósferas mano-  
 métricas sobre cloruro de paladio. Después de terminada  
 la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador y el  
 disolvente es separado por destilación en vacío. El resi-  
 30 duo sólido reamente es recrystalizado en etanol con adi-

16 ENE 1971



ción de éter. Rendimiento: 6,5 g. p. de f.: 189-192°C.

EJEMPLO 28

Clorhidrato de 1-(2',5'-dimetilfenoxi)-2-aminopropano

5 Tal como en el Ejemplo 1, se hidrogenan 14,5 g de clorhidrato de 1-(2',5'-dimetilfenoxi)-2-bencilamino propano sobre cloruro de paladio. Después de recristalización se obtienen 5,9 g de clorhidrato de p. de f. 140-142°C.

10 Los siguientes compuestos de la fórmula I fueron preparados de modo análogo.

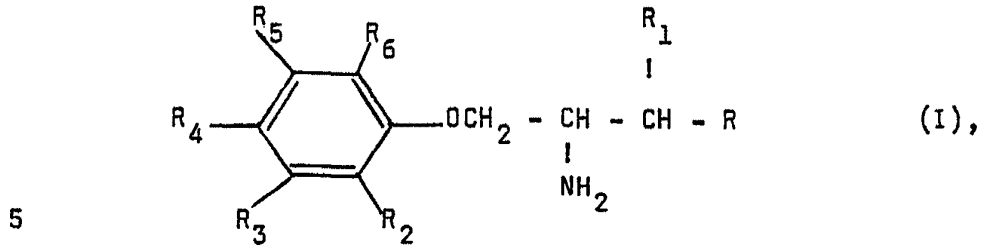
Ejemplo Nº	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	p. de f. del clor- hidrato
29	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	203 hasta 205°C
15 30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	214 hasta 215°C
31	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	167 hasta 168°C
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	160 hasta 162°C

REIVINDICACIONES

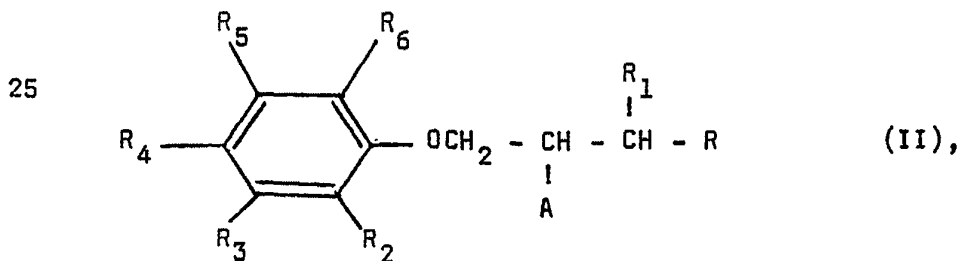
20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-aminopropanos rracémicos u ópticamente activos de la fórmula I

16 ENE 1951



en que R significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a  
 3 átomos de carbono, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un grupo al-  
 10coholo con 1-2 átomos de carbono, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> sig-  
 nifican hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos  
 de carbono, preferiblemente con 1 a 2 átomos de carbono  
 [teniendo uno de los radicales R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> un significado  
 distinto del de hidrógeno, cuando tres de los grupos R,  
 15R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> significan hidrógeno y el cuarto también sig-  
 nifica hidrógeno o un grupo metilo; y teniendo el radical  
 R<sub>1</sub> un significado distinto del de hidrógeno cuando los  
 radicales R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> significan grupos metilo (átomos de  
 hidrógeno) y los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> significan átomos de  
 20hidrógeno (grupos metilo)], así como de sus sales por adi-  
 ción de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado  
 porque en un compuesto de la fórmula II



30 en que A significa un grupo amino secundario o terciario,

16 ENE 1971

que lleva uno o dos grupos protectores fácilmente separables, se transforma el grupo A, por eliminación del grupo protector o de los grupos protectores, en un grupo amino primario.

5                    2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos ópticamente activos de la fórmula II.

10                   3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se desdoblan compuestos racémicos de la fórmula I mediante ácidos auxiliares usuales en sus antípodas ópticos.

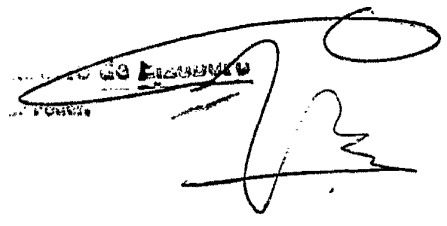
15                   4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforman los compuestos de la fórmula I obtenidos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles por tratamiento con ácido.

5.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-aminopropanos racémicos u ópticamente activos.

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

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

Madrid, 16 ENE 1971

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular stamp. The stamp contains the text "SECRET" and "16 ENE 1971".

15.1.71

BPD/.