

P.- 44.989

Case 1/297

II (Verf.c)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A61</u>
SURCLASE <u>C</u> <u>K</u>

380256



Memoria descriptiva

380256

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

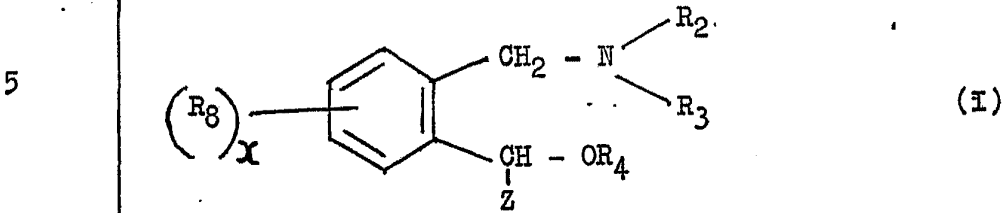
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALCOHOLES 2-AMINO-METIL-BENCILLO ALFA SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07c A61k)

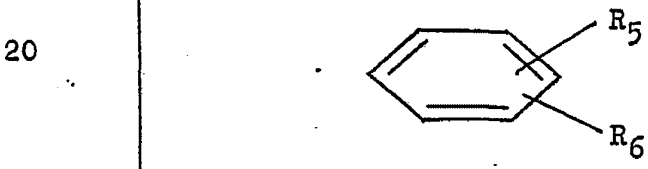


El invento concierne a nuevos 2-amino-metil-bencilalcoholes alfa-sustituídos de la fórmula general



y sus sales por adición de ácido así como a procedimientos para su preparación.

10 En esta fórmula, R₂ significa hidrógeno, un radical acilo o alcóxicarbonilo; R₃ significa hidrógeno, un radical alcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un radical aminoalcoholo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, acilaminoalcoholo, acilalcoholaminoalcoholo o N-alcohol- o N,N-dialcohol-hidrazinoalcoholo o un grupo cicloalcoholo o bencilo; R₄ significa hidrógeno, un grupo alcoholo, alcóxicarbonilo, o acilo; Z significa el radical



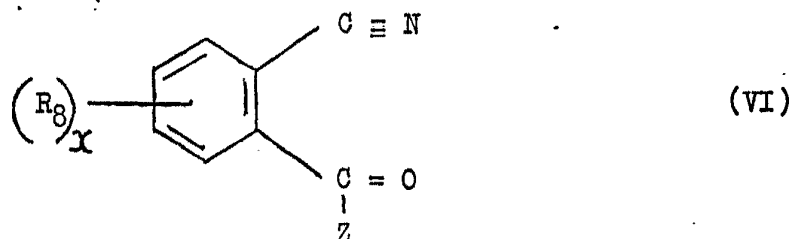
25 el radical ciclohexenilo o bencilo, que eventualmente está sustituido por halógeno; R₅ significa hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, R₆ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo metilo o el grupo metilmercapto, y R₈ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, o el grupo metoxi y χ el número 1 ó 2.

30 Los nuevos compuestos poseen una pronunciada acción inhibidora del apetito; la acción de los inhibi-



dores del apetito conocidos sobre el sistema nervioso central, indeseable, pero la mayor parte de las veces muy fuertemente estimulante, es sólo débilmente pronunciada en los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento. Para preparar los nuevos compuestos, se ha mostrado como especialmente ventajoso el siguiente procedimiento:

Reducción de un compuesto de la fórmula general



15 en que Z y R₈ poseen los significados antes indicados, con un agente de reducción apropiado, por ejemplo un hidruro complejo, tal como hidruro de litio y aluminio.

Se llega en este caso a compuestos de la fórmula general I, en que R₂, R₃ y R₄ significan hidrógeno.

20 Para la preparación de compuestos, en que R₂ y/o R₄ significan un grupo acilo, se hace reaccionar a continuación con la cantidad calculada (para R₂ = acilo) o con un exceso (para R₂ y R₄ = acilo) de un anhídrido de ácido carboxílico o de un halogenuro de ácido carboxílico, preferiblemente en presencia de una base orgánica.

25 Un compuesto de la fórmula I, en que R₂ significa un grupo alcóxicarbonilo, puede obtenerse por reac-



ción del correspondiente compuesto en que R_2 = hidrógeno con un éster de ácido halofórmico.

5 En un compuesto de la fórmula I, en que R_2 ó R_3 significan hidrógeno, se puede introducir además un grupo alcoholo según métodos usuales, por ejemplo por reacción con un halogenuro de alcoholo o un sulfato de dialcoholo.

10 Además, se puede obtener un compuesto en que R_4 significa un grupo alcoholo, por eterificación - usual del grupo hidroxilo libre, por ejemplo por reacción con el correspondiente alcohol en presencia de un ácido halohídrico.

15 Se puede llegar a compuestos, en los que R_2 y R_4 significan grupos alcóxicarbonilo, por reacción de los correspondientes compuestos que tienen grupos amino libres, con un éster de ácido halofórmico.


En caso deseado, desde un compuesto de la fórmula I en que R_3 significa el radical bencilo, se puede eliminar este radical por hidrogenación.

20 Los productos finales de la fórmula general I, obtenidos según uno cualquiera de los procedimientos citados, pueden ser transformados en caso deseado, de manera usual, en sus sales por adición de ácido.

25 Acidos apropiados para la formación de sal son por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido perclórico; y además ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido salicílico,

30

28-5-70

1 J 
ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico.

5 Los productos finales de la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico, y resultan en el transcurso de la síntesis en forma de racematos, caso de que no se hubiera empleado un material de partida óptica-
mente activo. La separación de estos racematos puede rea-
lizarse según métodos usuales, por ejemplo por formación
de sal con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales
10 como ácido dibenzoil-D-tartárico o ácido (+)-3-bromocampo-
-8-sulfónico, subsiguiente cristalización fraccionada de
las sales diastereoisómeras y liberación de las bases.
También se pueden utilizar en el procedimiento de trans-
formación adicional descrito en a), materiales de partida
tanto racémicos como ópticamente activos.

15 Según el procedimiento explicado arriba con
más detalle, se puede obtener por ejemplo los siguientes
productos finales - preferiblemente en forma de sus sales
con los ácidos arriba indicados: alcohol 2-aminometil-alfa-
fa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-fenil-
20 bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-fluoro-fenil)-
-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(2-cloro-fenil)-
-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-cloro-fenil)-
-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-cloro-fenil)-
-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-bromo-fenil)-
25 -bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-yodo-fenil)-
-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-trifluorome-
til-fenil)-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(3-
trifluorometil-4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-etilami-
nometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-n-butila-
30 minometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-isobu-



tilaminometil-alfa-(4-cloro-fenil)-bencílico, alcohol 2-
 ciclohexilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alco-
 hol 2-bencilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, al-
 cohol 2-(2-hidroxietyl)-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-
 5 bencílico, alcohol 2-(2-aminoetyl)-aminometil-alfa-(4-clo-
 rofenil)-bencílico, alcohol 2-(2-metilaminoetyl)-amino-
 metil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-(2-dimetila-
 minoetyl)-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alco-
 hol 2-(2-metilacetilamino-etyl)-aminometil-alfa-(4-clo-
 10 rofenil)-bencílico, alcohol 2- $\sqrt{1}$ -(metilamino)-etyl $\sqrt{1}$ -alfa-
 (4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2- $\sqrt{1}$ -(metilamino)-butil $\sqrt{1}$ -
 -alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-(N-metil-N-eto-
 xicarbonil)aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alco-
 hol 2-(N-metil-N-etoxi-carbonil)aminometil-alfa-(4-fluoro-
 15 fenil)-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clo-
 ro-
 bencil)-bencílico, alcohol 2-metil-aminometil-alfa-ciclo-
 hexen(1)-il-bencílico, alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-amino-
 metil-alfa-(4-clorofenil)-O-acetil-bencílico, alcohol 2-
 (N-metil-N-acetil)-aminometil-alfa-(4-fluorofenil)-O-ace-
 20 til-bencílico, éter 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-
 bencil-etílico, alcohol 2-(N-metil-N-acetil)-aminometil-
 alfa-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-O-acetil-bencílico,
 alcohol 2- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimetilhidrazino)-etyl $\sqrt{1}$ -aminometil-alfa-
 (4-clorofenil)-bencílico, alcohol 2-aminometil-alfa-(4-clo-
 25 rofenil)-bencílico, alcohol 2-n-butylaminometil-alfa-(4-
 clorobencil)-bencílico, alcohol 2-isobutil-aminometil-alfa-
 -(4-clorobencil)-bencílico, alcohol 2-isopropil-aminometil-
 -2-(4-clorobencil)-bencílico, alcohol 2-etoxicarbonilami-
 nometil-alfa-(4-clorofenil)-O-etoxicarbonil-bencílico, al-
 30 cohol 2-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, alcohol

1 JUN



2-metilaminometil-alfa-metil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico, alcohol-2-metilaminometil-alfa-(4-metilmercaptofenil)-bencílico, alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-O-etoxi carbonil-bencílico, alcohol 2-(N-etoxi carbonil)-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, alcohol 2-metilaminometil-4,5-dimetoxi-alfa-(4-clorofenil)-bencílico.

5

10

15

20

25

Para la aplicación en la terapéutica se mezclan preferiblemente sales por adición de ácido apropiadas de los nuevos compuestos con materiales de carga o vehículos, agentes de extensión, de disgregación, aglutinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes, disolventes o solubilizantes o agentes para lograr un efecto de liberación retardada farmacéuticos usuales, que permiten una aplicación enteral o parenteral. En calidad de formas de preparados farmacéuticos se consideran, por ejemplo, tabletas, grageas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones, pudiendo añadirse, además de las nuevas sustancias activas, también agentes de conservación o de estabilización, amulgentes, sustancias tampón y también otras sustancias terapéuticas, por ejemplo agentes laxantes. Los preparados farmacéuticos deben contener en general 10 a 100 mg, preferiblemente 20 a 50 mg de sustancia activa por dosis.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1.

Clorhidrato de alcohol 2-aminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico. (Procedimiento D)

30

380256



3,9 g de 2-nitrilo-4'-clorobenzofenona de punto de fusión 116-119°C, preparadas por reacción de Sandmeyer a partir de 2-amino-4'-clorobenzofenona, son disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano y son añadidos gota a gota a una suspensión hirviente bajo reflujo de 4 g de hidruro de aluminio y litio en 150 ml de éter. La adición está terminada en una hora, a continuación la mezcla sigue siendo calentada durante 4 horas bajo reflujo. El hidruro de aluminio y litio en exceso es descompuesto con lejía de sosa en exceso, los componentes sólidos son separados por filtración y son lavados repetidamente con tetrahidrofurano. El filtrado y las soluciones de lavado son reunidas, son secadas sobre carbonato de potasio y son evaporadas hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en un poco de etanol y es acidificado con ácido clorhídrico etéreo. La sustancia cristaliza al seguir añadiendo éter, y es recristalizada a partir de etanol y éter. Rendimiento 3,9 g (82% de la teoría, punto de fusión 194-196°C).

Ejemplo 2.

Alcohol 2-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico. (Procedimiento D).

18 g de 2-nitrilo-5-clorobenzofenona de punto de fusión 84-85°C, preparada por reacción de Sandmeyer a partir de 2-amino-5-clorobenzofenona, son disueltos en 200 ml de éter y son añadidos gota a gota a una suspensión hirviente bajo reflujo de 18 g de hidruro de aluminio y litio en 500 ml de éter. La adición está terminada después de 1,5 horas; el hidruro de aluminio y litio en exceso es descompuesto con un exceso de lejía de sosa. Se separa por filtración de las sustancias sólidas, que son la-

5

10

15

20

25

30

28-5-70

380256



vadas repetidamente con tetrahidrofurano. El filtrado reunido con las soluciones de lavado es secado sobre carbonato de potasio y es evaporado hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en un poco de isopropanol y es transformado en la sal por adición de ácido clorhídrico etéreo. La sustancia cristaliza después de añadir éter, y es recristalizada a partir de isopropanol y éter. Punto de fusión: 169-170°C. Rendimiento: 11,3 g (54% de la teoría).

Ejemplo 3.

Separación de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico en los antípodas ópticos.

A una solución concentrada caliente de 61 g de alcohol 2-metilaminometil-alfa-(4-clorofenil)-bencílico en etanol se añade una solución concentrada caliente de 90 g de ácido di-para-toloil-1-tartárico en etanol. La mezcla es dejada cristalizar durante la noche a la temperatura ambiente. Los cristales son separados por filtración y las aguas madres son concentradas, con lo que se obtiene una segunda fracción cristalina.

La primera fracción es recristalizada a partir de etanol. Las aguas madres de esta fracción son utilizadas para la recristalización de la segunda fracción.

Este procedimiento es repetido sistemáticamente cuatro veces. Las dos fracciones finales cristalinas son reunidas, se libera la base a partir de esto con lejía de sosa 2 N y se recoge en éter. Después de secar y de evaporar el éter, el residuo es recristalizado cuatro veces a partir de éter y éter de petróleo. Punto de fusión 71-74°C, rendimiento 13 g (43% de la teoría) / α / D ²⁵⁰



= + 78,4° (en etanol).

Las aguas madres de las anteriores recristalizaciones son reunidas, son evaporadas hasta sequedad, la base es liberada con lejía de sosa 2 N, y es recogida en éter. El éter es secado sobre carbonato de sodio y a continuación es separado por evaporación. Se obtienen 27 g de resina.

A la solución etanólica concentrada caliente de esta resina se añade una solución concentrada caliente de 40 g de ácido di-para-toloil-D-tartárico en etanol. Se repite el procedimiento descrito para el enantiómero dextrógiro, obteniéndose 10,6 g (35% de la teoría) con punto de fusión 71-74°C. $[\alpha]_D^{25} = -80,1^{\circ}$ (en etanol).

Ejemplo 4.

Alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-O-etoxi carbonil-bencílico.

25 g de alcohol 2-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico, preparado análogamente al Ejemplo 32, fueron disueltos en 200 ml de piridina anhidra, y se añadieron gota a gota, bajo refrigeración externa, 18 ml de cloroformato de etilo. La mezcla fué dejada reposar durante dos horas a la temperatura ambiente, la piridina fué expulsada en vacío y el residuo fué cromatografiado sobre ácido silícico. La fracción principal fué eluida con 5% de metanol y benceno, fué purificada con carbón animal, fué filtrada a través de una frita de vidrio, fué concentrada por evaporación hasta sequedad, y fué secada en alto vacío. Rendimiento: 30,1 g (77% de la teoría).

Ejemplo 5.

Alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-aminometil-5-cloro-alfa-fenil-



bencílico.

17,3 g de alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-amino-
metil-5-cloro-alfa-fenil-0-etoxicarbonil-bencílico, prepa-
rado análogamente al Ejemplo 34, fueron disueltos en 25 ml
de una lejía de sosa alcohólica 2 N al 95%. Después de re-
posar durante 2 horas a la temperatura ambiente, la mezcla
fue diluida con agua y fue ajustada a pH 6 con ácido clor-
hídrico 1 N. La solución fue extraída varias veces con clo-
roformo, los extractos clorofórmicos combinados fueron se-
cados sobre sulfato de sodio y se expulsó en disolvente en
vacío. El residuo fue cromatografiado sobre ácido silícico
, las fracciones principales fueron eluidas con 1% de meta-
nol y benceno, fueron purificadas sobre carbón animal, fue-
ron filtradas a través de una frita de vidrio, el disolven-
te fue expulsado y se secó en alto vacío. Rendimiento: 10,7
g (76% de la teoría).

Ejemplo 6.

Alcohol 2-metilaminometil-5-cloro-alfa-fenil-bencílico.

12,8 g de alcohol 2-(N-etoxicarbonil)-amino-
metil-5-cloro-alfa-fenil-0-etoxicarbonil-bencílico, prepa-
rado análogamente al Ejemplo 34, fueron disueltos en 100
ml de éter y fueron añadidos gota a gota a una suspensión
hirviente bajo reflujo de 3,8 g de hidruro de litio y alu-
minio en 300 ml de éter. Después de una hora estaba termi-
nada la adición gota a gota; la mezcla fue calentada duran-
te una hora adicional bajo reflujo, a continuación el hi-
druro de aluminio y litio en exceso fue descompuesto con
un exceso de lejía de sosa, los componentes sólidos fueron
eliminados por filtración y fueron lavados repetidamente
con éter. El filtrado y las aguas de lavado fueron purifi-

380256



5 cadas, fueron secadas sobre carbonato de potasio, y se expulsó el disolvente en vacío. La resina remanente fué disuelta en una pequeña cantidad de etanol y fué convertida en la sal por adición de ácido clorhídrico etéreo. Esta última fué recristalizada a partir de etanol y éter. Rendimiento: 7,9 g (81% de la teoría), punto de fusión: 190-192°C.

Ejemplos de formulación

Ejemplo A

10

Tabletas

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-

alfa-(4-clorofenil)-bencílico 20,0 mg

Fécula de maiz 27,0 mg

Lactosa 247,0 mg

15

Polivinilpirrolidona 3,0 mg

Estearato de magnesio 1,0 mg

Acido silícico coloidal 2,0 mg

300,0 mg

Preparación:

20

Los diferentes componentes son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de manera usual. El granulado es comprimido a la forma de tabletas de 300 mg de peso. Cada tableta contiene 20 mg de sustancia activa.

25

Ejemplo B

Cápsulas de gelatina

Las cápsulas contienen:

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-

alfa-(4-fluorofenil)-bencílico 25,0 mg

30

Fécula de maiz 175,0 mg

200,0 mg

28-5-70

380256



1

Preparación:

Los componentes son mezclados intensamente entre sí, y porciones de 200 mg cada una, de la mezcla, son cargadas en cápsulas de gelatina de tamaño apropiado.

5

Ejemplo C

Grageas de liberación retardada

Núcleos para grageas:

Clorhidrato de alcohol 2-metilaminometil-

alfa-(4-clorofenil)-bencílico 20,0 mg

10

Carboximetilcelulosa 300,0 mg

Acido esteárico 20,0 mg

Acetato- ftalato de celulosa 40,0 mg

380,0 mg

Preparación:

15

La sustancia activa, la carboximetilcelulosa y el ácido esteárico son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de manera usual utilizando una solución de acetato-ftalato de celulosa en 200 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo. El granulado es comprimido para formar núcleos de grageas de 380 mg de peso, que son revestidos de manera usual con una solución al 5%, que contiene azúcar, de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 20 mg de sustancia activa.

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 22 de Diciembre de 1.967, bajo el número P 16 43 265.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30



REIVINDICACIONES

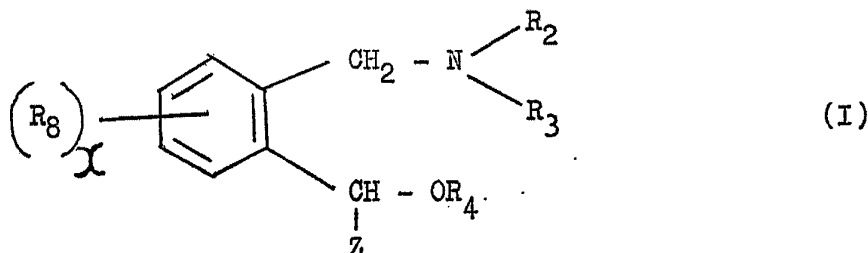
5

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.- Procedimiento para la preparación de alcoholes 2-amino metil-bencilo alfa-sustituídos de la fórmula general

15

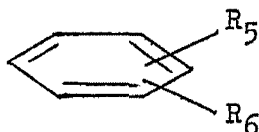


20

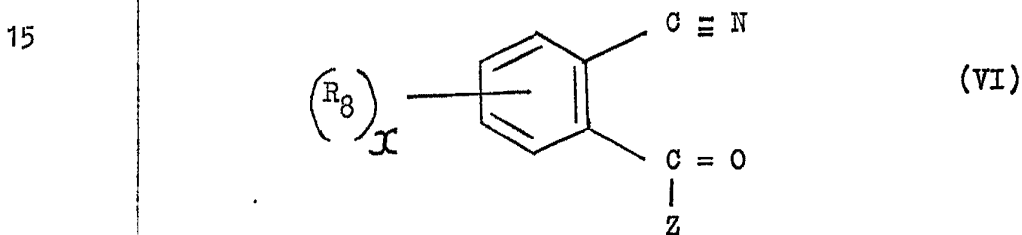
en que R₂ significa hidrógeno, un radical acilo o alcoxi-carbonilo; R₃ significa hidrógeno, un radical alcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo aminoalcoholo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, acilaminoalcoholo, acilalcoholaminoalcoholo o N-alcoholo o N,N-dialcoholo-hidrazinoalcoholo o un grupo cicloalcoholo o bencilo; R₄ significa hidrógeno, un grupo alcoholo, alcoxicarbonilo o acilo; Z significa el radical

25

30
28-5-70



5 el radical ciclohexenilo o el radical bencilo, que eventual-
 tualmente está sustituido por halógeno; R_5 significa hi-
 drógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo;
 R_6 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo
 metilo o el grupo metilmercapto; y R_8 significa hidrógeno,
 10 un átomo de halógeno, o el grupo metoxi y X el número 1
 ó el 2, caracterizado porque se transforma un compuesto
 de la fórmula general



20 en que Z, X , y R_8 poseen los significados antes indica-
 dos, con un agente de reducción apropiado, por ejemplo
 con un hidruro complejo, y porque eventualmente se trans-
 forma al producto final así obtenido en una sal por adi-
 ción de ácido fisiológicamente inocua.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación
 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto
 de la fórmula I, en que R_2 y/o R_4 significan hidrógeno,
 con la cantidad calculada (para R_2 = acilo) o con un ex-
 ceso (para R_2 y R_4 = acilo) de un anhídrido de ácido car-
 30 baxílico o de un halogenuro de ácido carboxílico.



3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en que R_2 significa hidrógeno, con un éster de ácido halofórmico.

5

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en que R_2 , R_3 y R_4 significan hidrógeno, con un éster de ácido halofórmico.

10

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se introduce un grupo alcohol en un compuesto de la fórmula I, en que R_2 o R_3 significan hidrógeno, según métodos usuales, por ejemplo con tratamiento con un halogenuro de alcohol o con un sulfato de dialcohol.

15

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se eterifica un compuesto de la fórmula general I, en que R_4 significa hidrógeno, de manera usual, por ejemplo por reacción con el correspondiente alcohol en presencia de un ácido halohídrico.

20

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidrogena un compuesto de la fórmula I, en que R_3 significa el radical bencilo.

25

8.- Procedimiento para la preparación de alcoholes 2-amino-metil-bencilo alfa sustituidos.

28-5-70

380256



1 JUN

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

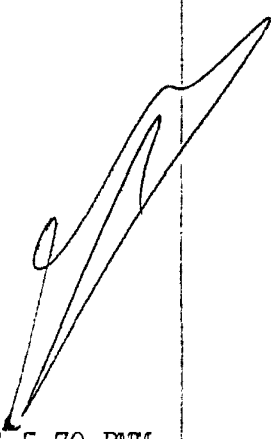
Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 1 JUN. 1970

P.A.

Alberto de la Torre
Por Poderes



28-5-70 RMM

380256