

388561

20 OCT. 1971



P.- 46.967

Case 1/366

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE	<u>e</u> <u>k</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alema
na

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE-
RIVADOS DE AMINOETANOL"

(Clase Internacional 007c)

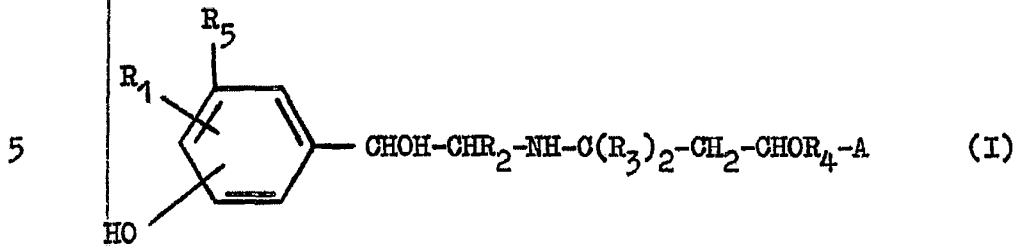
30.9.71.

388561

2000



El invento concierne a derivados de aminoalcohol de la fórmula



10 en forma de los racematos, eventualmente de los pares de antípodas diastereoisómeros, de las formas ópticamente activas puras y de las correspondientes sales por adición de ácido.

En la fórmula y en lo que sigue:

R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o alcoxi inferior;

15 R₂ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo;

R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

20 R₄ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior;

R₅ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxí; y

25 A significa un radical fenilo, un radical fenilo especialmente sustituido por halógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior y/o hidroxí, o un radical bicí

30.9.71.

388561

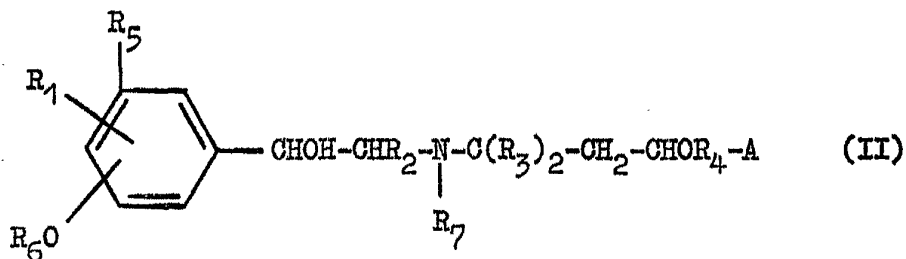
200



clico condensado, en el cual el anillo, que no está unido directamente con la cadena alifática, es isocíclico o heterocíclico y es saturado o aromático; en calidad de radicales bicíclicos de este tipo se pueden citar por ejemplo: naftilo, 3,4-metiléndioxifenilo y benzodioxanilo.

Los nuevos compuestos se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por separación del grupo o grupos R_6 y/o R_7 que han de ser eliminados desde un compuesto de la fórmula



en que R_6 y R_7 representan radicales susceptibles de ser separados por hidrogenólisis, preferiblemente radicales bencilo, y en que uno de los radicales R_6 y R_7 puede designar también un átomo de hidrógeno. La separación tiene lugar por hidrogenación en presencia de un catalizador, especialmente de níquel, platino o paladio. En caso deseado se desdoblan los productos obtenidos, según métodos usuales, en las formas ópticamente activas o eventualmente en los pares de antípodas diastereoisómeros y/o se transfor-

25
30.9.71.

388561

20



man en sales por adición de ácido deseadas.

Las sustancias de partida se obtienen de acuerdo con los métodos conocidos para la preparación de tales compuestos.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento se pueden utilizar en terapéutica. Son apropiados especialmente como sustancias activas para agentes para el corazón y la circulación. La administración tiene lugar en forma de preparados galénicos habituales con los excipientes y sustancias auxiliares usuales, por ejemplo en forma de tabletas, grageas, cápsulas, aerosoles, soluciones para goteo y soluciones para inyección. En este caso, la dosis individual asciende a aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg.

15 Ejemplo 1: 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-(3-fenil-3-hidroxi)-propil-aminoetano. (Forma Y)

15,25 g de para-benciloxi-omega-bromoacetofenona son puestos en ebullición bajo reflujo durante 90 minutos con 12 g de N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilamina (preparada a partir de omega-bencilaminopropiofenona por reducción con borohidruro de sodio) en 100 ml de acetonitrilo en presencia de 11 g de carbonato de sodio. 9,3 g de la 4-benciloxi-omega-N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilamino-acetofenona resultante (p. de f. 101°C, rendimiento: 93% de la teoría) son mezcladas en 45 ml de etanol pri

25
30.9.71.

2006 

388561

mero con 0,8 g, y, después de 1 hora, con 0,8 g más de borohidruro de sodio. Después de 2 horas adicionales se separa por destilación el etanol, se recoge el residuo en acetato de etilo, se extrae por agitación con agua, se se
5 ca con sulfato de sodio y se concentra la solución. Luego se recoge el residuo en acetato de etilo, se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo y de este modo, después de la inoculación, se obtienen 4,5 g de la forma diastereoisómera designada como Y del 1-(4-benciloxifenil)-1-hidroxi-2-N-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]
10 -N-bencilaminoetano formado en forma de clorhidrato (p. de f. 142°C en acetonitrilo; (las aguas madres contienen el diastereoisómero X). Para la desbencilación se hidrogenan 25,2 g de esta sustancia en 250 ml de metanol con níquel Raney en calidad de catalizador a 60°C y 5 atmósferas
15 manométricas, hasta que se ha absorbido la cantidad de hidrógeno necesaria para la separación de los dos grupos bencilo. Después de la eliminación del catalizador se separa por destilación el metanol y se pone en libertad la
20 base con carbonato de potasio en un poco de agua y se aisla con acetato de etilo. El 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano (forma Y), que resulta con un rendimiento de 75%, tiene el p. de f. 112°C (en acetonitrilo) y proporciona un sulfato (p. de f. 150°C, comienza a fundir a aproximadamente 140°C).

25
30.9.71.

388561

20



Ejemplo 2. 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-
/[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]aminoetano (forma X)

Las aguas madres procedentes del ejemplo 1
con el diastereoisómero X de 1-(4-benciloxifenil)-1-hidro
xi-2-N-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]N-bencilaminoetano
son concentradas y la amina es llevada a cristalización
con un poco de acetato de etilo (p. de f. 116-118°C en ace
tato de etilo) y son hidrogenadas tal como se describe en
el Ejemplo 1. El 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-
3-hidroxi)-propil]aminoetano (Forma X) muestra en forma
de base el p. de f. 158°C (en acetonitrilo).

Ejemplo 3: 1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-
/[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]aminoetano.

Se hace reaccionar 3-benciloxi-omega-bromoacetofenona, tal como se describe en el Ejemplo 1, con
N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilamina para formar la
correspondiente aminocetona (rendimiento: 90%, punto de
fusión del bioxalato: 173°C) y a continuación se reduce
en etanol con borohidruro de sodio. El producto de reduc
ción es separado en forma de base con acetato de etilo, el
acetato de etilo es separado por destilación y el residuo
es hidrogenado en metanol después de añadir una solución
de cloruro de paladio y de carbón activo a 60°C y 5 atmós
feras manométricas para formar el 1-(3-hidroxifenil)-1-hi
droxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]aminoetano.

25
30.9.71.

388561

20



El compuesto cristaliza en forma de benzoato (p. de f. 128°C, en acetonitrilo).

Ejemplo 4: 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propil]-aminoetano.

5 6,1 g de para-benciloxi-omega-bromoacetofenona reaccionan con 3,58 g de 3-fenil-3-hidroxi-1,1-dimetil-propilamina (preparada por hidrogenación de beta-metil-beta-amino-butirofenona sobre platino; p. de eb. 0,01 83 84°C) en 36 ml de acetonitrilo en presencia de 3,18 g de
10 carbonato de sodio con un rendimiento de 70% para formar 4-benciloxi-omega-N-(3-fenil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propilaminoacetofenona (p. de f. 142°C; en etanol), que en la reducción con borohidruro de sodio proporciona con un rendimiento de 96% el correspondiente alcohol (p. de f.
15 102°C). El grupo bencilo es separado por hidrogenación con níquel Raney y el 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propil]-aminoetano es aislado en forma de clorhidrato (p. de f. 212°C, en agua) con un rendimiento de 90%.

20 Ejemplo 5: 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-metoxi)-propil]-aminoetano.

 3,05 g de para-benciloxi-omega-bromoacetofenona se hacen reaccionar con 2,9 g de N-bencil-N-(3-fenil-3-metoxi)-propilamina (p. de eb. 0,01 = 120-130°C) con un rendimiento de 90% para formar la correspondiente
25
30.9.71.

388561

20 00



aminocetona (p. de f. del bioxalato 144°C), que primero es reducida con borohidruro de sodio para formar el alcohol y luego es desbencilada hidrogenantemente con níquel Raney para formar el 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-metoxi)-propil]-aminoetano (p. de f. 130°C, en acetonitrilo) (Rendimiento 73%). La base disuelta en etanol proporciona el sulfato, p. de f. 205°C, al añadir ácido sulfúrico etanólico.

5

10

Ejemplo 6: Treo-1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-metil-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

6,38 g de para-benciloxi-alfa-bromopropiofenona reaccionan con 4,82 g de N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilamina en 48 ml de acetonitrilo en presencia de 3,18 g de carbonato de sodio para formar la 4-benciloxi-alfa-N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilamino-propiofenona (el bioxalato tiene el punto de fusión 122°C, en acetonitrilo). Se reduce en etanol con borohidruro de sodio para formar el treo-1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-metil-2-N-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-N-bencil-aminoetano, que cristaliza en acetonitrilo en forma de clorhidrato (p. de f. 154°C). Para la desbencilación, se hidrogenan en condiciones normales 20 g del aminoalcohol, se aísla el treo-1-(4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-2-metil-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano con un rendimiento de 82% (punto de fusión de la base 169°C, en acetonitrilo), y se

15

20

25

30.9.71.

388561

20 OCT



prepara el clorhidrato (p. de f. 160°C, en isopropanol) con ácido clorhídrico etéreo en acetona.

Ejemplo 7: 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano. (forma X).

5 Partiendo de para-benciloxi-3-metoxi-omega-bromoacetofenona se prepara, tal como se describe en el Ejemplo 1, 1-(4-benciloxi-3-metoxifenil)-1-hidroxi-2-N-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-N-bencilaminoetano, y por recristalización en acetonitrilo se aísla la forma X como base
10 (p. de f. 106°C) y a partir de las aguas madres se aísla la forma Y como base (p. de f. 80°C). 56 g de base de la forma X son hidrogenados en 560 ml de metanol con paladio sobre carbón en calidad de catalizador a 60°C y 5 atmósferas manométricas, para formar el 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano
15 (forma X). La base muestra (en acetonitrilo) el p. de f. 105°C, y después de la recristalización en etanol el p. de f. 162°C (rendimiento: 24 g).

20 Para la preparación del sulfato se disuelve la base en 240 ml de etanol y se añade ácido sulfúrico hasta pH 5. (p. de f. 163°C).

Ejemplo 8: 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano (forma Y).

25 La base (forma Y) del ejemplo 7 es hidrogenada
30.9.71.

388561

2000



nada, tal como se describe en el Ejemplo 7, (punto de fusión de la base 133°C en etanol) y se transforma en el clorhidrato (p. de f. 125°C en acetonitrilo).

5 Ejemplo 9: 1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

3,5-dibenciloxiacetofenona (p. de f. 63°C) es hecha reaccionar con bromuro de cobre divalente para formar 3,5-dibenciloxi-omega-bromo-acetofenona (p. de f. 85°C) y a continuación es transformada, por puesta en 10 ebullición con N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilamina en acetonitrilo, en la (3,5-dibenciloxi)-omega-N-bencil-N-(3-fenil-3-hidroxi)-propilaminoacetofenona (punto de fusión del bioxalato: 179°C). La aminocetona es reducida con borohidruro de sodio para formar el aminoalcohol 15 y es desbencilada hidrogenolíticamente con paladio sobre carbón en calidad de catalizador. Al recrystalizar el benzoato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano en acetonitrilo se obtiene en primer lugar el compuesto diastereoisómero con el punto de fusión 170°C (en estado puro: p. de f. 187°C) y a 20 partir de las aguas madres se obtiene el otro diastereoisómero con el punto de fusión 162°C.

25 Ejemplo 10: 1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-alfa-naftil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propil]-aminoetano.

30.9.71.

388561



3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona es hecha reaccionar con (3-alfa-naftil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propilamina para formar la (3,5-dibenciloxi)-omega-N-(3-alfa-naftil-3-hidroxi)-propilamino-acetofenona (p. de f. 130°C), es reducida con borohidruro de sodio para formar el 1-(3,5-dibenciloxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-alfa-naftil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propil]-aminoetano y luego se desbencila hidrogenolíticamente con paladio sobre carbón. Se aisla en primer lugar el compuesto diastereoisómero clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-alfa-naftil-3-hidroxi-1,1-dimetil)-propil]-aminoetano (p. de f. 180°C, el cual después de la recristalización en agua muestra el punto de fusión 153°C en forma de hidrato. Después de recristalizar una vez más en alcohol isopropílico, el diastereoisómero puro tiene el punto de fusión 235°C. El otro compuesto diastereoisómero tiene, en forma de clorhidrato, el punto de fusión 149°C.

Ejemplo 11: 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

10,2 g de 4-benciloxi-omega-bromoacetofenona son hechos reaccionar con 10,2 g de clorhidrato de beta-bencil-aminopropiofenona en acetonitrilo en presencia de 16 g de carbonato de sodio para formar la 4-benciloxi-omega-N-bencil-N-(3-fenil-3-oxo)-propilamino-acetofenona y ambos grupos ceto son reducidos con borohidruro de sodio.

30.9.71.



388561

La base es separada y es desbencilada con paladio/carbono, resultando 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

5 Ejemplo 12: 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-hidroxi-2-[(3-orto-metilfenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

31,9 g de 4-benciloxi-2-metil-omega-bromo-acetofenona (p. de f. 72°C) son hechos reaccionar con 25,5 g de N-bencil-N-(3-orto-metilfenil-3-hidroxi)-propilamina en 250 ml de acetonitrilo en presencia de 2,2 g de carbonato de sodio por puesta en ebullición durante 1 1/2 horas para formar la 4-benciloxi-2-metil-omega-N-bencil-N-(3-orto-metilfenil-3-hidroxi)-propilamino-acetofenona, que es aislada en forma de bioxalato [p. de f. 150°C] (rendimiento 90% de la teoría) y es reducida con borohidruro de sodio para formar el 1-(4-benciloxi-2-metilfenil)-1-hidroxi-2-N-[(3-orto-metilfenil-3-hidroxi)-propil]-N-bencilaminoetano. El carbinol es separado en forma de base y es hidrogenado en metanol con paladio sobre carbón para formar el 1-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-hidroxi-2-[(3-orto-metilfenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano [p. de f. (base) 145°C, en acetonitrilo]. A partir de la base se prepara un benzoato [p. de f. 164°C] con ácido benzoico en acetonitrilo.

25 Ejemplo 13: 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-

30.9.71.

200



388561

hidroxi-2-[(3-para-metoxifenil-3-hidroxi)-propil]-aminoe-
tano.

La preparación tiene lugar tal como en el
Ejemplo 12 utilizando clorhidrato de N-bencil-N-(3-para-me
5 toxifenil-3-hidroxi)-propilamina (p. de f. 147°C; en ace-
tonitrilo). La aminocetona tiene el punto de fusión de
127°C (en forma de bioxalato). Después de la reducción
con borohidruro de sodio y de la debencilación con pala-
dio sobre carbón se aísla el 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-
10 hidroxi-2-[(3-para-metoxifenil-3-hidroxi)-propil]-aminoe-
tano (p. de f. 161°C; en etanol).

Ejemplo 14: 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-
hidroxi-2-[(3-para-hidroxi-meta-clorofenil-3-hidroxi)-pro-
pil]-aminoetano.

15 La preparación de la aminocetona (p. de f.
151°C en forma de bioxalato) y la reducción para formar el
carbinol tienen lugar análogamente al Ejemplo 12. En ace-
tato de etilo cristaliza un diastereoisómero en forma de
clorhidrato (p. de f. 178°C, en acetonitrilo) y, después
20 de la debencilación con níquel Raney, proporciona el com-
puesto diastereoisómero clorhidrato de 1-(4-hidroxi-2-me-
tilfenil)-1-hidroxi-2-[(3-para-hidroxi-meta-clorofenil-3-
hidroxi)-propil]-aminoetano con el punto de fusión 163°C
(en etanol/acetonitrilo). A partir de las aguas madres
25 en acetato de etilo se aísla el otro diastereoisómero ben
30.9.71.



388561

cilado con el punto de fusión 132°C (en acetonitrilo), el cual después de la desbencilación con níquel Raney proporciona el otro compuesto final isómero en forma de benzoato (p. de f. 85°C; en isopropanol).

5 Ejemplo 15: 1-(4-hidroxi-3-butoxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-meta,para-dietoxifenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

10 16 g de 3-butoxi-4-benciloxi-omega-bromoacetofenona (p. de f. 71°C) son puestos en ebullición bajo reflujo con 15,5 g de clorhidrato de N-bencil-N-(3-meta, para-dietoxifenil-3-hidroxi)-propilamina (p. de f. 119°C) en acetonitrilo en presencia de 15 g de carbonato de sodio y la aminocetona formada es aislada en forma de bioxalato (p. de f. 139°C). La aminocetona es reducida con borohidruro de sodio y es desbencilada con paladio sobre carbón. El 1-(4-hidroxi-3-butoxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-meta, para-dietoxifenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano formado tiene, en forma de base el punto de fusión 108°C, en forma de benzoato el punto de fusión 128°C (en acetonitrilo), en forma de clorhidrato el punto de fusión 125°C, y en forma de sulfato el punto de fusión 172°C.

15

20

Ejemplo 16: 1-(4-hidroxi-3-butoxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-meta,para-dibutoxifenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano.

25
30.9.71.

Utilizando clorhidrato de N-bencil-N-(3-me

200



388561

ta, para-dibutoxifenil-3-hidroxi)-propilamina (p. de f.:
115°C; en acetonitrilo) se obtiene la aminocetona en forma
de dioxalato (p. de f. 142°C) se reduce con borohidru-
ro de sodio para formar el carbinol y se desbencila con
5 níquel Raney para formar el 1-(4-hidroxi-3-butoxifenil)-
1-hidroxi-2-[(3-meta, para-dibutoxifenil-3-hidroxi)-propil]-
aminoetano (p. de f. en forma de benzoato 101°C; en aceto-
nitrilo).

Según los ejemplos precedentes se obtienen:

10 eritro-1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-metil-2-
[(3-fenil-3-hidroxi)-propil]-aminoetano, p. de
f. 186°C

1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-[(3-fenil-3-hidro-
xi) propil]-aminoetano,

15 forma Y : p. de f. 112°C

forma X : p. de f. 158°C

20 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 25 de Fe-
brero de 1970, bajo el N° P 20 08 654.8, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Prop-
riedad Industrial.

30.9.71.

2000



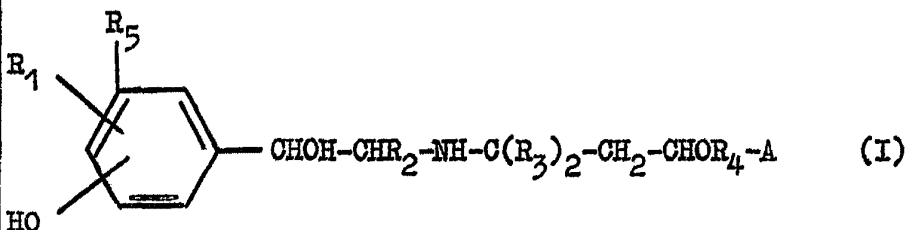
388561

REIVINDICACIONES

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 si guientes:

5

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula:



10

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o alcoxi inferior, R₂ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo, R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₄ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior, R₅ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidróxi y A significa un radical fenilo, un radical fenilo sustituido especialmente por halógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior y/o hidróxi o un radical bicíclico condensado, en el cual el

15

30.9.71.

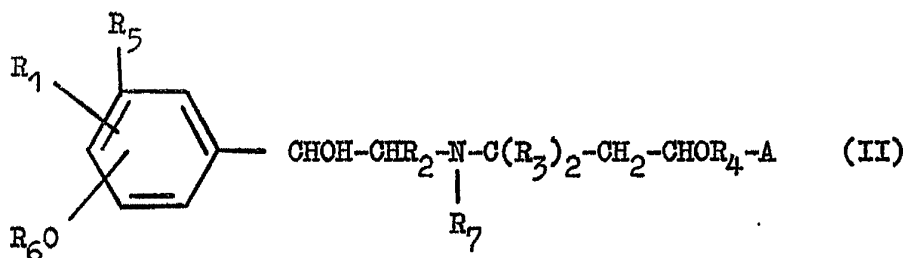
h.g.

388561

20 OCT 1971



anillo, que no está unido con la cadena alifática, es isocíclico o heterocíclico y saturado o aromático, en forma de los racematos, eventualmente de los pares de antípoda diastereoisómeros de las formas ópticamente activas puras, así como de las correspondientes sales por adición de ácido, caracterizado porque desde un compuesto de la fórmula:



en la que R_6 y R_7 , representan radicales susceptibles de ser separados por hidrogenólisis, o también uno de los radicales R_6 y R_7 pueden significar un átomo de hidrógeno, se separan el grupo o grupos susceptibles de ser eliminados, y porque se desdoblan los compuestos obtenidos, en caso deseado, en los pares de antípoda diastereoisómeros o en las formas ópticamente activas puras, y a partir de bases de la fórmula I se preparan sales por adición de ácido.

2.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de aminoetanol.

30.9.71.

388561

20 OCT



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

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

Madrid, 20 OCT. 1971

P. A.

[Handwritten signature]
Alfredo de los Ríos
Por Encargo

G.D.S.
30.9.71.

[Handwritten signature]