

408615



Int. Cl.: C07C//A61K

P.- 52.456
Case 5/523

408615

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-AMINO-3,5-

-DIHALOGENOFENIL-ETANOLAMINAS"

(Clase Internacional C07d)

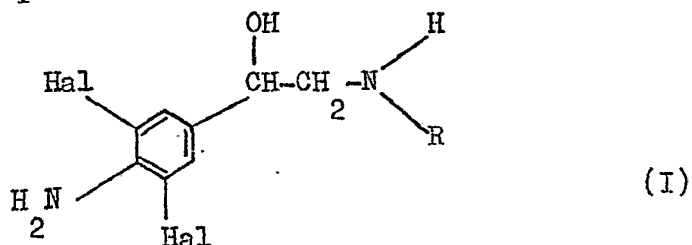
6.11.72

408615



P - 52.456

En la memoria de patente belga 704.213 se describen varios procedimientos para la preparación de 4-amino-3,5-dihalógeno-fenil-etanolaminas de la fórmula general I



5 en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo y R significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, pero preferiblemente el grupo metilo, etilo, propilo, ter-butilo o iso-pentilo.

Los compuestos de la fórmula I anterior
 10 poseen valiosas propiedades farmacológicas; los compuestos, en los cuales R significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o etilo, poseen especialmente propiedades analgésicas, y compuestos en los cuales el radical R representa el grupo ter-butilo o iso-pentilo
 15 poseen propiedades broncolíticas.

De acuerdo con los procedimientos descritos en la memoria de patente antes citada, estos compuestos de la fórmula general I anterior pueden ser preparados sólo con un rendimiento máximo de aproximadamente 65% de la teoría. Con sorpresa se ha compro-
 20

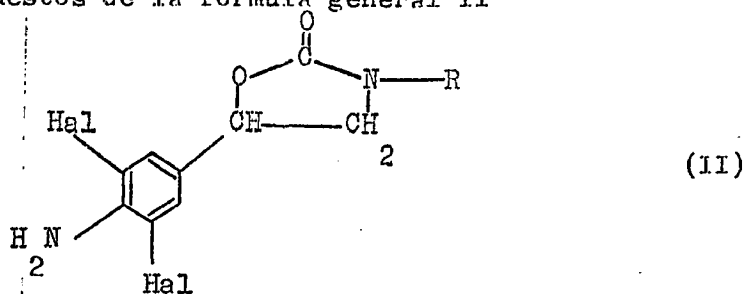
28.10.72

- 2 -

408615



bado ahora que estos compuestos pueden ser preparados por medio de hidrólisis con rendimientos hasta de aproximadamente 90% de la teoría partiendo de nuevos compuestos de la fórmula general II



5 en la que Hal y R son como se han definido inicialmente, o de sus sales por adición de ácido.

Objeto de la presente solicitud es por consiguiente un procedimiento mejorado para la preparación de los compuestos de la fórmula general I anterior así como de los nuevos productos intermedios de la fórmula general II.

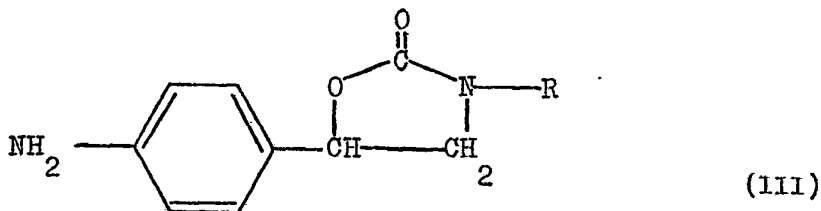
15 La hidrólisis de un compuesto de la fórmula general II o de sus sales por adición de ácido puede efectuarse tanto en medio ácido como también en medio alcalino, pero preferiblemente se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, convenientemente en un disolvente tal como etilenglicolmonometiléter o en un alcohol tal como isopro-

408615



panol y con adición de algo de agua, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 80 y 100°C a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 Los nuevos productos intermedios de la fórmula general II se obtienen por halogenación de una oxazolidona de la fórmula general III,



en la que R es como se ha definido inicialmente, o de sus sales por adición de ácido, en un disolvente, con al menos 2 moles de bromo o cloro.

10 La halogenación se lleva a cabo en un disolvente tal como ácido acético al 50-100%, o en un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, o en un alcohol tal como etanol, y preferiblemente a temperaturas entre 0 y 50°C.

15 Los compuestos de la fórmula general III utilizados como sustancias de partida pueden obtenerse por ejemplo a partir de las correspondientes 4-nitrofenil-etanolaminas por reacción con fosgeno y subsiguiente reducción del grupo nitro.

408615



Los compuestos obtenidos de la fórmula general I pueden ser transformados con cualesquiera ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, por ejemplo por reacción con una solución alcohólica de los correspondientes ácidos. En calidad de ácidos se han mostrado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fúmarico. Las sales obtenidas son solubles en agua; además de ello, pueden prepararse sales con uno o dos equivalentes del correspondiente ácido.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

15

1) Preparación de las nuevas oxazolidonas:

a) 5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-ter-but-il-oxazolidona-(2)

20

2,8 g de 5-(4-amino-fenil)-3-ter-but-il-oxazolidona-(2) (punto de fusión : 102-104°C) son disueltos en 50 cm³ de ácido acético glacial y 2 cm³ de agua y son mezclados gota a gota con agitación, en el espacio de unos pocos minutos, con una solución de 3,9 g de bromo en 10 cm³ de ácido acético glacial. Después de 15 minutos la

25

28.10.72

408615

115 NOL



mezcla de reacción es diluida con 250 cm³ de agua, es extraída dos veces con cloroformo, la fase orgánica es extraída por agitación con agua, es secada con sulfato de sodio y concentrada. El residuo se disuelve en un poco
5 de acetato de etilo y se lleva a cristalización, por adición de éter de petróleo, la 5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-ter-butil-oxazolidona-(2).

Punto de fusión: 118,5-120°C.

De igual modo se obtuvieron por cloración
10 o bromación los siguientes nuevos compuestos adicionales:

b) 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-oxazolidona-(2)

15 Preparada por cloración de 5-(4-amino-fenil)-3-ter-butil-oxazolidona-(2).

Punto de fusión: 109-111°C.

c) 3-etil-5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-oxa-
20 zolidona-(2).

Preparada por bromación de 3-etil-5-(4-amino-fenil)-oxazolidona-(2).

Punto de fusión: 112-113°C.

25 d) 5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-metil-

28.10.72

408615

15 NO



-oxazolidona-(2).

Preparada por bromación de 5-(4-amino-fenil)-
-3-metil-oxazolidona-(2).

Punto de fusión: 95-97°C.

5

e) 5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-oxazo-
lidona-(2)

Preparada por bromación de 5-(4-amino-
-fenil)-oxazolidona-(2).

10

Punto de fusión: 167-169,5°C.

f) 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-oxazoli-
dona-(2).

Preparada por cloración de 5-(4-amino-fenil)-
-oxazolidona-(2).

15

Punto de fusión: 157-159°C.

2) Preparación de los productos finales
de la fórmula I:

20

a) 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-bu-
tilamino-etanol.

1 g (0,0033 moles) de 5-(4-amino-3,5-di-
cloro-fenil)-3-ter-butil-oxazolidona-(2) son disueltos en
25 cm³ de isopropanol y mezclados con 2 cm³ de agua y 2 g de

28.10.72

408615



5 hidróxido de potasio. La solución en dos fases resul-
tante se pone en ebullición a reflujo durante 24 horas
y a continuación se hace cristalizar el 1-(4-amino-3,5-
-diclorofenil)-2-ter-butilamino-etanol por adición de
algo de etanol y agua.

Rendimiento: 0,80 g (87,4% de la teoría);
punto de fusión: 116-119°C.

P.M.: 277,20 ($C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$).

10

Calc.: C 52,01 H 6,55 N 10,10 Cl 25,57
Enc. : 51,70 6,40 9,85 25,00

15 De igual modo, por saponificación ácida
o alcalina de las correspondientes oxazolidonas, se
prepararon los siguientes compuestos de la fórmula I:

a) 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-ter-bu-
tilamino-etanol

20

Punto de fusión del clorhidrato: 219,5-220°C
(con descomposición).

Preparado por saponificación alcalina de
5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-ter-butil-oxazolidona-(2).

25

b) 2-etilamino-1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-

28.10.72

408615



-etanol

Punto de fusión del clorhidrato:

174-175°C (con descomposición).

Preparado por saponificación ácida de

5 3-etil-5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-oxazolidona-(2).

c) 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-metila-

mino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 210-216°C

10 (con descomposición).

Preparado por saponificación ácida de

5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-metil-oxazolidona-(2).

d) 2-amino-1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-

15 -etanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 214-216°C

(con descomposición).

Preparado por saponificación alcalina de

5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-oxazolidona-(2).

20

e) 2-amino-1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-

-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 199-204°C

(con descomposición).

25

Preparado por saponificación alcalina de

28.10.72

408615



5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-oxazolidona-(2).

28.10.72

- 10 -

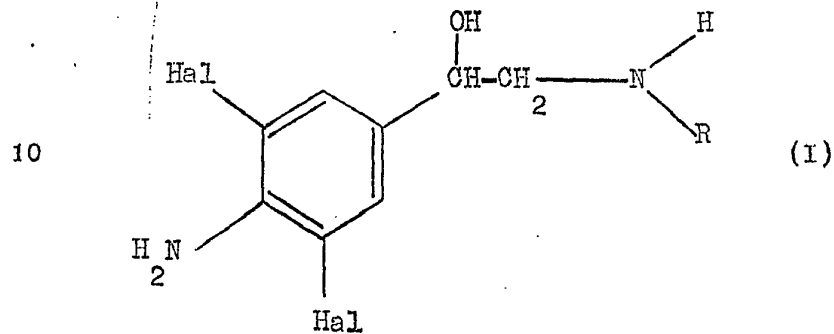
408615

15 NO.

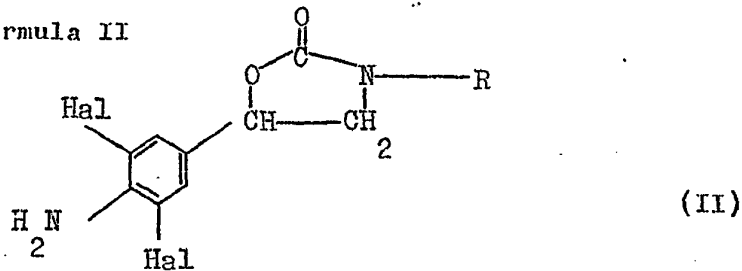


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación
5 de 4-amino-3,5-dihalógenofenil-etanolaminas de la fórmula I



15 en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo y R significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hidroliza en medio ácido o alcalino una oxazolidona de la
20 fórmula II



28.10.72

408615



en la que los radicales Hal y R tienen los significados arriba citados, y el compuesto de la fórmula I obtenido se transforma en caso deseado, con un ácido orgánico o inorgánico, en sus sales por adición de
5 ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo mediante un hidróxido de metal alcalino en un disolvente.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en calidad de disolvente se utiliza un etilenglicoléter o un alcohol con adición de agua.

15 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5.- Procedimiento para la preparación de 4-amino-3,5-dihalogenofenil-etanolaminas.

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

24.4:73

- 12 -

408615



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

-7 MAYO 1973

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburo
Por Poder

24.4.73

BPD/.