

FC. 23-IV-75



Int. Cl. e 07 c 11 A 6 K

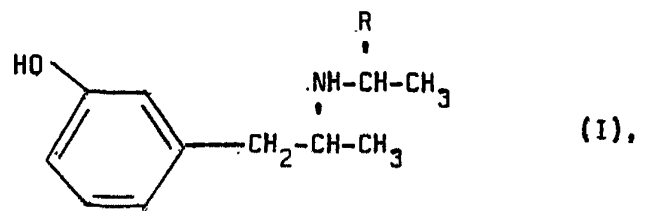
413115

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE 1-(3-HIDROXIFENIL)-
2-AMINO-PROPANOS".

.....ooo000ooo.....

Objeto del presente invento es un procedimiento
para la preparación de 1-(3-hidroxifenil)-2-amino-propanos
de la fórmula general I

5



en la que R significa hidrógeno o un grupo metilo, así como
sus sales farmacológicamente compatibles, para su utiliza-
ción para la preparación de medicamentos con efecto simpati



comimético y estimulador de la circulación.

A partir de J. Am. Soc. 60/1938, página 465, es conocido el 1-(3-hidroxifenil)-2-amino-propano, que ha encontrado utilización medicinal bajo el nombre "Pulsoton" como agente simpaticomimético y antihipotensivo.

En la memoria de patente de los Estados Unidos número 2.344.356 se describe que compuestos de la fórmula anterior, en los cuales R significa un grupo alcohol inferior, tienen efectos similares a los de la efedrina. Como único compuesto se especifica a modo de ejemplo el (3-hidroxifenil)-2-metilamino-propano.

Una descripción más exacta de los efectos farmacológicos de estas sustancias conocidas se encuentra en Woodruff [Ind. and Eng. Chem. 37, pág. 149 y siguientes (1945)], según el cual ambos compuestos ya en pequeña dosis provocan un aumento de la presión sanguínea, y no tienen ningún efecto broncodilatador o sólo tienen un débil efecto broncodilatador.

Las comprobaciones efectuadas por la firma solicitante de estas sustancias han mostrado que además del deseado aumento de la presión sanguínea en la circulación periférica también aparece un intenso aumento de la presión sanguínea en la circulación pulmonar como efecto secundario clínicamente intolerable o al mismo tiempo se decelera la actividad cardíaca por vía de reflejos (bradicardia).

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de acuerdo con el invento no poseen o apenas poseen

413115

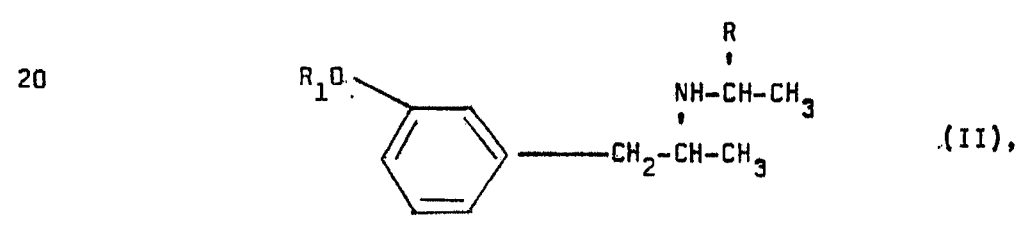


estos efectos secundarios desagradables.

Tal como lo han mostrado los ensayos de la firma solicitante, los dos preparados comparativos conocidos conducen en la dosificación necesaria para una elevación de la presión periférica, por vía de reflejos, a una disminución de la frecuencia y a un aumento más o menos peligroso de la resistencia de los vasos en la circulación pulmonar. Por el contrario, los productos de acuerdo con el invento no tienen prácticamente ningún efecto sobre la resistencia de los vasos pulmonares, pero muestran un claro aumento de la presión periférica o un intenso aumento de la frecuencia. Por lo tanto son apropiados como agentes simpaticomiméticos para la terapia de perturbaciones hipótomas de la regulación de la circulación o de perturbaciones de la circulación sanguínea.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados de manera de por sí conocida:

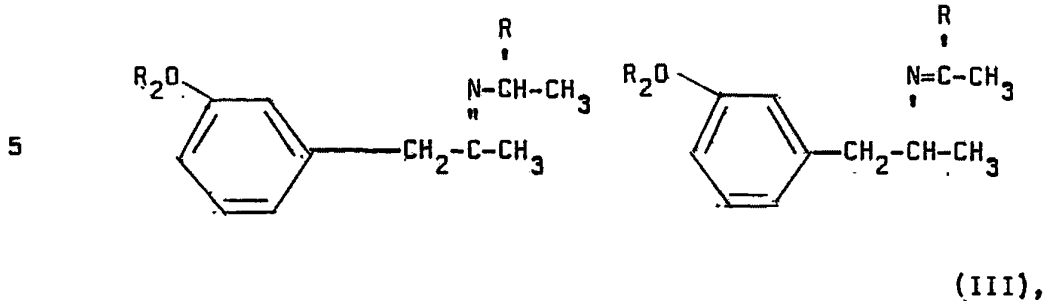
a) saponificando o desdoblado por hidrogenólisis un compuesto de la fórmula general II



en la que R tiene los significados arriba indicados y R₁ representa un grupo bencilo, alcohol o acilo inferior; o



b) reduciendo un compuesto de las fórmulas generales tautó-
meras III siguientes:



en la que R tiene los significados anteriores y R_2 signifi-
fica hidrógeno o un grupo bencilo; y transformando eventual-
mente el compuesto obtenido, de manera de por sí conocida,
en una sal.

10 La seponificación de acuerdo con el invento de com-
puestos de la fórmula II se puede producir en cualquier caso
por tratamiento con ácidos minerales; en el caso de compues-
tos en los cuales R_1 significa un grupo alcoholo inferior, es-
to se lleva a cabo del mejor de los modos con ácidos halohí-
15 dricos, por ejemplo ácido bromhídrico. Compuestos de la fór-
mula II, en los cuales R_1 representa un grupo acilo, son con-
venientemente desdoblados con bases. Compuestos en que R_1 es
bencilo pueden también ser desdoblados por hidrogenólisis.

20 La reducción de acuerdo con el invento de los com-
puestos de la fórmula III se lleva a cabo de manera de por
sí conocida, preferiblemente por hidrogenación catalítica,
por ejemplo en presencia de catalizadores de platino o cataliza-
dores Raney. En el caso en que R_2 es H la reducción puede efec-
tuarse también con borohidruro de metal alcalino o de metal



alcalino-térreo, preferiblemente con borohidruro de sodio o borohidruro de litio o de calcio.

5 Las sustancias de las fórmulas II y III empleadas como compuestos de partida se obtienen por ejemplo de manera de por sí conocida por condensación de los correspondientes aldehidos o cetonas con aminas; en el caso de los compuestos de la fórmula II sigue después una hidrogenación de los productos de condensación, utilizándose como catalizador óxido de platino o níquel Raney; no obstante, la reducción puede ser
10 producida también mediante borohidruros de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, especialmente en el caso de compuestos en que R_1 sea bencilo. Una variante preferida de este procedimiento consiste en que se transforma el correspondiente compuesto carbonílico por aminación reductiva directamente
15 en los compuestos de la fórmula II, llevándose a cabo la hidrogenación en presencia de ambos componentes sin aislamiento de las etapas intermedias insaturadas. De modo análogo se procede en el caso de la preparación de los compuestos III, que la mayor parte de las veces no son aislados como tal sustancia, sino que son transformados ulteriormente como productos
20 intermedios.

Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de manera usual, por ejemplo, por neutralización de los compuestos I con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,
25 ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido



malónico, ácido maleico o ácido succínico.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administradas por vía enteral y parenteral en forma líquida o sólida. Para este caso entran en consideración todas las formas de administración usuales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, sus pensiones, etc. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales para soluciones de inyección tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato y de citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de efectuar la regulación de la viscosidad.

Las sustancias excipientes líquidas para soluciones de inyección deben ser estériles y son cargadas preferiblemente en ampollas. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos muy dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

En los siguientes Ejemplos se describe con más de-



talle la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

DL-1-(3-hidroxifenil)-2-etilaminopropano.

5 En un matraz de tres bocas de 2 litros con agitador, refrigerador, termómetro y embudo de goteo se incorporan con agitación 214,9 g (1,11 moles) de DL-1-(3-metoxifenil)-2-etilaminopropano en 1 litro de ácido bromhídrico al 48% enfriado con hielo y a continuación se calienta a reflujo durante
10 4 horas. Después de ello se evapora en vacío el ácido bromhídrico en exceso, se disuelve el residuo en 200 ml de isopropanol y por adición de 500 ml de éter se precipita el bromhidrato. Se obtienen 220,1 g (76,1%) de cristales de color beige de punto de fusión 147-148°C. Por disolución en 150 ml de
15 agua y adición de 300 ml de amoníaco concentrado resulta la amina libre de punto de fusión 99-102°C. Esta es disuelta en 100 ml de metanol y por adición de 120 ml de ácido clorhídrico etéreo se prepara el clorhidrato. Después de recristalización en isopropanol se obtienen 146,5 g (61,1%) de clorhidrato de DL-1-(3-hidroxifenil)-etilaminopropano en forma de cristales incoloros, punto de fusión 144-145°C. Cromatografía en
20 capa delgada (placa terminada, celulosa-Merck, n-butanol-ácido acético glacial-agua = 4:1:5) : valor R_f 0,7.

25 Para la preparación del producto de partida se procede del siguiente modo:

328,4 g (2 moles) de meta-metoxifenilacetona son

413115

- 8 -



disueltos en 600 ml de metanol y después de añadirse 364 g (530 ml, 8 moles) de etilamina son hidrogenados en presencia de 40 g de níquel Raney en un autoclave con mecanismo agitador magnético durante 16 horas a 55° y 50 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de un tratamiento usual se obtienen 380,5 g (98,4%) de aceite de color pardo claro. Este es disuelto en 500 ml de éter y es agitado a fondo tres veces cada vez con 200 ml de ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa ácida es alcalinizada por adición de 200 ml de lejía de sosa 10 N y extraída varias veces por agitación con éter. Después del tratamiento se obtienen 365 g (94,4%) de aceite de color pardo. Este es destilado en vacío. Se obtienen 306 g (79,2%) de DL-1-(3-metoxifenil)-2-etilaminopropano incoloro, p. de eb. 0,05 = 90-94°C. El producto es puro según cromatografía, según análisis gaseoso y según espectroscopia.

EJEMPLO 2

DL-1-(3-hidroxifenil)-2-isopropilaminopropano.

En un matraz de tres bocas de 4 litros con agitador, refrigerador y termómetro se incorporan 576,3 g (2 moles) de bromhidrato de DL-1-(3-metoxifenil)-2-isopropilaminopropano en 2,5 litros de ácido bromhídrico al 47%. Al calentar a 50°C pasa el bromhidrato a disolución. Se calienta durante 4 horas más con agitación a 110°C y el ácido bromhídrico en exceso se evapora en vacío. El residuo viscoso de color pardo oscuro obtenido es disuelto en 700 ml de agua y es mezclado con

413115

22



- 9 -

agitación a 15-20 con 1 litro de amoníaco concentrado. La base oleosa resultante es extraída por agitación con éter; después de evaporación del disolvente se obtienen 340,5 g de base cristalina. Esta es disuelta en 750 ml de isopropanol y por adición de 1 litro de ácido clorhídrico etéreo se precipitan 364,4 g de clorhidrato de color beige. Después de recristalización en isopropanol se obtiene clorhidrato de DL-1-(3-hidroxifenil)-2-isopropilaminopropano de punto de fusión 138-139°C en forma de cristales incoloros; rendimiento 331,2 g (72,1%). Cromatografía en capa delgada (placas terminadas de celulosa Merck, agente eluyente n-butanol-ácido acético glacial-agua 4:1:5): valor R_f 0,8.

Para la preparación del producto de partida se procede del siguiente modo:

410,5 g (2,5 moles) de meta-metoxifenilacetona son agitados con exclusión de la humedad a la temperatura ambiente durante 24 horas con 320 ml (3,75 moles) de isopropilamina en 750 ml de metanol puro, con 700 g de sulfato de sodio anhidro; después de esto se filtra con succión el agente secante y se lava con 250 ml de metanol. La solución en metanol es hidrogenada luego durante 5 horas a 40 atmósferas de presión de hidrógeno en un autoclave con mecanismo agitador magnético añadiendo 510 g de óxido de aluminio anhidro y 3,75 g de óxido de platino tetravalente. Después del tratamiento se obtienen 491,2 g (94,8%) de aceite de color pardo, que consta de 89% de base y 8,1% de meta-metoxifenilacetona. En 200 ml de ácido bromhídrico al 48% enfriado con hielo se incorpora la base bru-



ta gota a gota con agitación y enfriamiento con hielo (pH de la solución ~7). El bromhidrato formado es agitado junto con 1,5 litros de éter. Se obtienen 586 g (81,3%) de bromhidrato de DL-1-(3-metoxifenil)-2-isopropilaminopropano. Punto de fusión: 131-133°C.

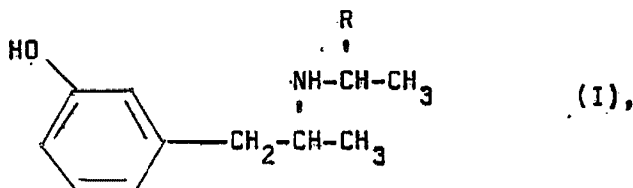
5

-----N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

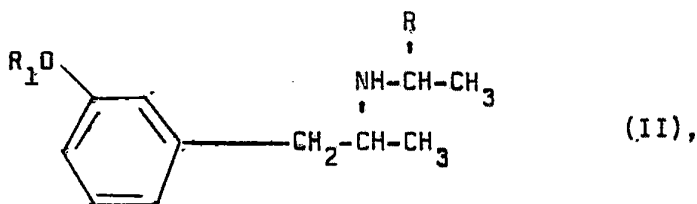
1.- Procedimiento para la preparación de 1-(3-hidroxifenil)-2-amino-propanos de la fórmula general I

10



en la que R significa hidrógeno o un grupo metilo, caracterizado porque a) se saponifica o desdobla por hidrogenólisis un compuesto de la fórmula general II

15



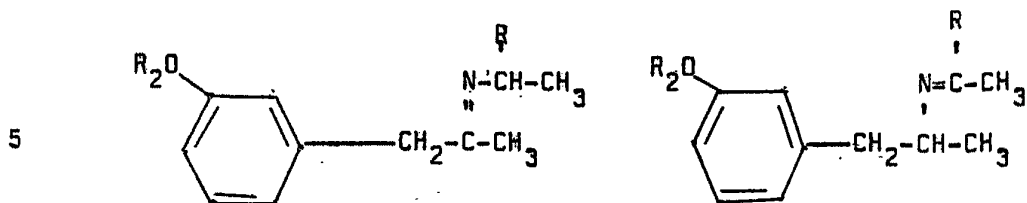
en la que R tiene los significados anteriores y R₁ representa un grupo bencilo, alcoholo o acilo inferior; o b) se reduce

413115



- 11 -

un compuesto de las fórmulas generales tautómeras III siguientes:



(III),

en la que R tiene los significados anteriores y R₂ significa hidrógeno o un grupo bencilo, y eventualmente se transforma el compuesto obtenido, de manera de por sí conocida, en una sal.

10 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(3-HIDROXIFENIL)-2-AMINO-PROPANOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 MAR, 1973

CARLOS FERNÁNDEZ SANDELAZ

n.º