



10 ES	11 NUMERO 437.032	10 A 1
	22 FECHA DE PRESENTACION 26-4-75	

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.153
Case 1/510
Dr. Ho/sk

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 24 20 618.6	27-4-74	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENTILALCOHILAMINAS"

71 SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES) Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst Otto Renth, Dr. Ludwig Pichler y Dr. Werner Traunecker.

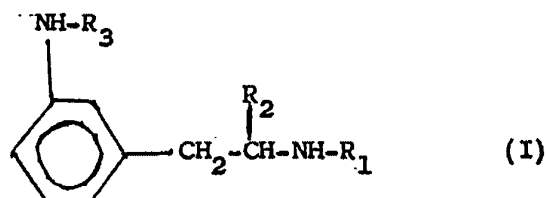
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG/

P.- 60.153

1 El invento concierne a un procedimiento para la prepara-
ción de fenilalcoholaminas de la fórmula



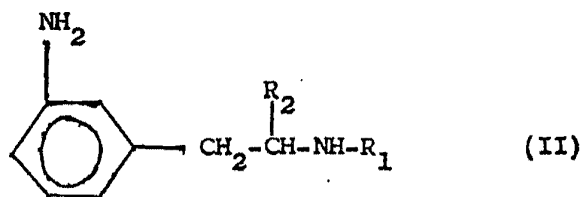
en la que

10 R_1 significa el átomo de hidrógeno, el grupo $-(CH_2)_n-R_4$
(en donde n significa 1 ó 2, R_4 designa el átomo de hidrógeno,
el grupo ciano o el grupo benzoilo) o el grupo $-CO-R_5$ (en don-
de R_5 representa el átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi infe-
rior, el grupo benciloxi, o los grupos $-CH_2-NH_2$, $-CH(CH_3)-NH_2$,
15 $-CH_2=NH-CH_2-C_6H_5$ ó $-CH(CH_3)-NH-CH_2-C_6H_5$);

R_2 representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo; y

R_3 representa el grupo $-CO-R_6$ (en donde R_6 designa el á-
tomo de hidrógeno, los grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio
o etiltio) o el grupo $-W-R_7$ (en donde R_7 representa los grupos
20 amino, metilamino o dimetilamino y W representa $-CO-$ o $-SO_2-$),
eventualmente en forma de los racematos y de los antípodos óp-
ticos puros, y de sus sales por adición de ácido.

Los compuestos se preparan introduciendo, de acuerdo con
métodos usuales, en un compuesto de la fórmula



30

1 uno de los radicales $-\text{CO}-\text{R}_6$ o $-\text{W}-\text{R}_7$.

Para la introducción de estos radicales pueden servir compuestos capaces de reaccionar de la fórmula $\text{X}-\text{CO}-\text{R}_6$ ó $\text{X}-\text{W}-\text{R}_7$, que con separación de $\text{H}-\text{X}$ producen el reemplazamiento
5 del grupo 3-amino por $-\text{CO}-\text{R}_6$ o $-\text{W}-\text{R}_7$. X puede significar un átomo de halógeno, sobre todo un átomo de cloro o de bromo, y en el caso en que R_6 sea igual a hidrógeno o metilo, también puede significar un grupo O-acilo o el grupo OH.

El o los grupos amino en el radical $\text{NH}-\text{R}_1$ pueden ser pro
10 tegidos durante la reacción, caso de que sea necesario, por formación de una sal.

Las sustancias de partida de la fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción de los correspondientes com
puestos 3-nitrados.

15 Caso de que en los compuestos de la fórmula I R_2 signifique el grupo metilo, éstos pueden presentarse en forma de racematos o en forma de isómeros ópticos. La preparación de los isómeros ópticos puros puede efectuarse partiendo de sus
20 tancias de partida con una configuración adecuada. Estas sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos usuales. Los isómeros ópticos pueden obtenerse también desdo
blando, de acuerdo con métodos usuales, racematos preparados según el invento. Dependiendo de la forma en que resulten en
25 primer término los compuestos de acuerdo con el invento, a partir de las sales por adición de ácido obtenidas pueden pre
pararse bases libres, y a partir de las bases pueden prepararse sales por adición de ácido cualesquiera, todo ello según
métodos usuales.

Los nuevos compuestos son valiosos medicamentos; son sus
30 tancias simpaticomiméticas y activas sobre el sistema nervioso

1 central y pueden ser utilizadas por ejemplo como agentes para la circulación, destacándose por un efecto por vía oral de larga duración y seguro. Especialmente provocan un aumento de la presión sanguínea que se mantiene durante largo tiempo.

5 La administración de los nuevos compuestos se efectúa en dosis de 1 a 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg.

Para la administración, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas con sustancias auxiliares o excipientes habituales en preparados galénicos usuales, por ejemplo son transformadas en tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, soluciones, etc. A continuación se indican algunos ejemplos de formulación:

Tabletas

15	Clorhidrato de 1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano	5 g
	Acido esteárico	6 g
	Glucosa	589 g

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas, cada una de 600 mg.

20

Supositorios

	Clorhidrato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminoacetilaminopropano	50 g
	Lactosa, en forma de polvo	50 g
	Masa para supositorios	1600 g

25

La lactosa es mezclada cuidadosamente con la sustancia activa y esta mezcla es distribuida uniformemente por la masa para supositorios fundida. Se moldean supositorios cada uno de 1.700 mg.

30 Los siguientes ejemplos explican el procedimiento de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1.1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano

Calentando a reflujo durante 5 horas meta-nitrobenzalde
hido y nitroetano en tolueno en presencia de ácido benzoico y
5 piperidina se obtiene el 1-(meta-nitrofenil)-2-nitropropeno
(punto de fusión 56-58°C). Este es hidrogenado primero con pa
ladio/carbón en piridina a 5 atmósferas y a la temperatura am
biente y después de ello con níquel Raney en metanol en presen
cia de amoníaco a 5 atmósferas y 40°C para formar 1-(meta-ami
10 nofenil)-2-aminopropano (punto de ebullición 0,1 Torr 120-140
°C, punto de fusión 78-79°C). 3 g de la base y 2,32 g de áci
do maleico son disueltos en caliente en acetonitrilo. A partir
de la solución se separa por cristalización el maelato de
1-(3-aminofenil)-2-aminopropano, punto de fusión 131-132°C
15 (en acetonitrilo). A partir de 255 g de 1-(meta-aminofenil)-
-2-aminopropano se prepara el monoclóhidrato en metanol con
cloruro de hidrógeno en éter. El clorhidrato es puesto en ebu
llición a reflujo durante 2 horas en 255 ml de ácido fórmico.
Tras concentrar por evaporación en el vacío de trompa de agua
20 queda como residuo un aceite de color amarillo, que solidifica
por digestión con éter.

Por recristalización en etanol, añadiendo éter, se ob
tiene el clorhidrato de 1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano
(punto de ebullición 150-153°C).

Ejemplo 2.1-(3-acetaminofenil)-2-aminopropano

A partir de 15 g del 1-(3-aminofenil)-aminopropano pre
parado de modo análogo al Ejemplo 1 se prepara el monoclóhi
drato en ácido acético glacial con cloruro de hidrógeno en
30 éter. A esta solución se añaden 15 ml de anhídrido de ácido

1 acético y se agita durante 10 minutos a la temperatura ambien
te. Tras concentrar por evaporación en el vacío de trompa de
agua se separa por cristalización el clorhidrato de 1-(3-ace-
taminofenil)-2-aminopropano en etanol (punto de fusión 181-
5 183°C).

De manera correspondiente se prepararon:

- a) Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-metilaminopropano,
punto de fusión 162-165°C;
- b) Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-etilaminoetano, pun-
to de fusión 180-182°C.
- 10

Ejemplo 3.

1-(3-etiltiocarbonilaminofenil)-2-aminopropano

15 15 g de 1-(3-aminofenil)-2-aminopropano preparado de ma
nera análoga al Ejemplo 1 son puestos en ebullición durante
10 horas con 12,5 ml de éster etílico de ácido fórmico. Tras
la concentración por evaporación se obtiene el 1-(3-aminofe-
nil)-2-formilaminopropano. A 4,45 g de esta amida se añaden
a 10-20°C en 25 ml de piridina 2,6 ml de S-éster etílico de
ácido clorotiofórmico. Después de algunas horas se vierte la
20 solución de reacción en hielo/agua y se extrae con éter. La
fase en éter es lavada cinco veces con agua y una vez durante
breve tiempo con ácido clorhídrico N/10. Tras la concentración
por evaporación se obtiene el 1-(3-etiltiocarbonilaminofenil)-
-2-formilaminopropano.

25 Correspondientemente a los Ejemplos anteriores se ob-
tienen:

Clorhidrato de 1-(3-etoxicarbonilaminofenil)-2-aminopro-
pano; p. de f.: 185-186°C.

Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano; p. de f.:
30 139-141°C.

1 Clorhidrato de 1-(3-metoxycarbonilaminofenil)-2-amino-
propano; p. de f.: 185-187°C.

Maleato de 1-[3-(3-metilureido-fenil)]-2-aminopropano;
p. de f.: 128-131°C.

5 Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-metilaminopropano; p. de
f.: 152-153°C.

Clorhidrato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminoacetamidopropa-
no; p. de f.: 212-215°C.

10 1-(3-ureidofenil)-2-formilaminopropano; p. de f.: 133-
136°C.

Oxalato de 1-(3-acetaminofenil)-2-fenacilaminopropano;
p. de f.: 136-140°C.

Maleato de 1-(3-dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-amino
propano; p. de f.: 128-130°C.

15 Clorhidrato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminoacetaminopropa-
no; p. de f.: 212-215°C.

Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-cianometilaminopropano;
p. de f.: 129-131°C (con descomposición).

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada
en la República Federal Alemana, el 27 de Abril de 1974, bajo
el N° P 24 20 618.6, se acoge a los beneficios del Artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

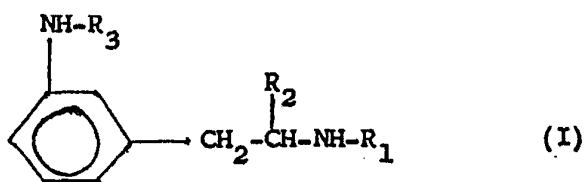
REIVINDICACIONES

30

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan

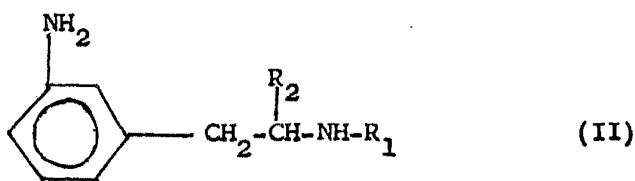
1 para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Inven-
 2 ción en España, por VEINTE años, son los que se recogen en
 3 las reivindicaciones siguientes:

4 1ª.- Procedimiento para la preparación de fenilalcohila-
 5 minas de la fórmula



10

en la que R_1 significa el átomo de hidrógeno, el grupo $-(CH)_n$
 $-R_4$ (en donde n significa 1 ó 2, R_4 designa el átomo de hidró-
 geno, el grupo ciano o el grupo benzoilo) o el grupo $-CO-R_5$
 15 (en donde R_5 representa el átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi
 inferior, el grupo benciloxi o los grupos $-CH_2-NH_2$, $-CH(CH_3)-$
 $-NH_2$, $-CH_2-NH-CH_2-C_6H_5$ ó $-CH(CH_3)-NH-CH_2-C_6H_5$); R_2 representa
 el átomo de hidrógeno o el grupo metilo; y R_3 representa el
 grupo $-CO-R_6$ (en donde R_6 designa el átomo de hidrógeno o los
 20 grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio o etiltio) o el grupo
 $-W-R_7$ (en donde R_7 representa los grupos amino, metilamino o
 dimetilamino y W representa $-CO-$ ó $-SO_2-$), eventualmente en
 forma de los racematos y de los antípodos ópticos puros, y de
 sus sales por adición de ácido, caracterizado porque en el gru-
 25 po 3-amino de un compuesto de la fórmula



30

1 en la que R_1 y R_2 tienen los significados antes citados, se
introduce según métodos usuales un grupo $-CO-R_6$ o $-W-R_7$ por
reacción con un compuesto de la fórmula $X-CO-R_6$ o $X-W-R_7$, don
de X significa un átomo de halógeno, caso de que R_6 sea igual
5 a hidrógeno o metilo o signifique también un grupo O-acilo o
el grupo OH, y porque los productos obtenidos, cuando repre-
sentan racematos, se desdoblan en caso deseado en los antípo-
das ópticos, y porque en caso deseado, bases de la fórmula I
obtenidas en primer término se transforman en sales por adi-
10 ción de ácido, o porque sales obtenidas en primer término se
transforman en las bases o en sales de otros ácidos.

2^a.- Procedimiento para la preparación de fenilalcohila
minas.

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

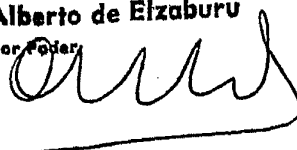
Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 19.OCT.1976

P. A.

20 Alberto de Elizaburu

Por Poder



25

30
J.B.R.