



(19) ES	(11) NUMERO	(20) A 1
(21)	452570	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	19. OCT. 1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 61.453

Case 1/510-I
Dr. Ho/sk
Div. I

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C	Nº 437.032

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILALCOHILAMINAS"

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

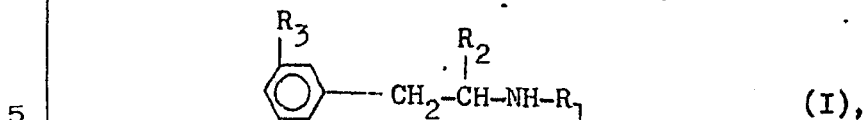
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

(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
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El invento concierne a un procedimiento para la prepa
 ración de fenilalcohilaminas de la fórmula



en la que

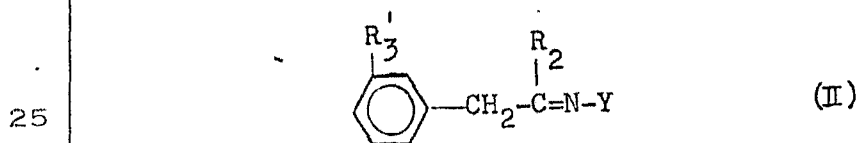
R_1 significa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo o etilo;

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

10 R_3 significa el grupo amino, el grupo $-NH-CO-R_6$ (en donde R_6 designa el
 átomo de hidrógeno o los grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio o etil-
 tio) o el grupo $-NH-W-R_7$ (en donde R_7 representa los grupos amino, metil-
 amino o dimetilamino y W representa $-CO-$ o $-SO_2-$),
 eventualmente en forma de los racematos y de los antipodas ópticos puros,
 15 y de sus sales por adición de ácido.

Han de hacerse resaltar especialmente los compuestos
 de la fórmula I en los que R_1 representa el átomo de hidrógeno, y R_3 re-
 presenta los grupos amino, formilamino, metoxicarbonilamino o ureido; y
 sobre todo aquéllos en los que R_1 es igual a hidrógeno, R_2 es el grupo
 20 metilo y R_3 es el grupo formilamino.

Para la preparación de compuestos según el invento, -
 se reduce según métodos usuales un compuesto de la fórmula

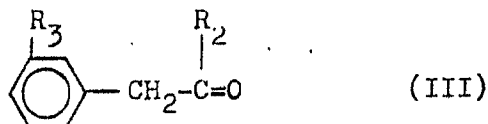


en la que R'_3 tiene el mismo significado que R_3 o puede representar tam-
 bién el grupo nitro y en la que Y representa R_1 o los grupos OH , NH_2 ó
 $NH_2-CO-NH$, con hidrógeno y catalizadores de hidrogenación, tales como ní-
 30 quel Raney, platino, paladio, o con hidruros complejos, por ejemplo boro

1 hidruro de sodio.

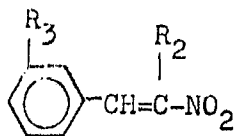
Compuestos de la fórmula II en los que Y significa -
 R_1 (bases de Schiff), pueden ser preparados "in situ" a partir de las
 cetonas de la fórmula

5



Las cetonas de la fórmula III, por reacción con hi-
 10 droxilamina, hidrazina o semicarbazida, proporcionan las sustancias de -
 partida de la fórmula II, en las que Y representa los grupos OH, NH_2 ó
 $\text{NH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$.

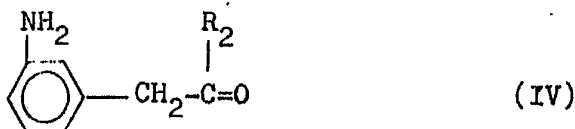
Los compuestos de la fórmula II en que Y es igual a
 OH pueden ser preparados también a partir de las nitroolefinas de la fó-
 15 mula



20 por hidrogenación catalítica en piridina en presencia de un catalizador
 de paladio/carbón.

Compuestos de la fórmula III, en los que R_3 es el gru-
 po $-\text{NH}-\text{CO}-R_6$ o el grupo $-\text{NH}-W-R_7$, pueden ser obtenidos a partir de una -
 anilina de la fórmula

25



Caso de que en los compuestos de la fórmula I R_2 sig-
 30 nifique el grupo metilo, éstos pueden presentarse en forma de racematos

1 o en forma de isómeros ópticos. La preparación de los isómeros ópticos -
puros puede efectuarse partiendo de sustancias de partida con una configu-
ración adecuada. Estas sustancias de partida se obtienen de acuerdo con
procedimientos usuales. Los isómeros ópticos pueden obtenerse también des-
5 doblando de acuerdo con métodos usuales racematos preparados según el in-
vento. Dependiendo de la forma en que resulten en primer término los com-
puestos de acuerdo con el invento, a partir de las sales por adición de
ácido obtenidas pueden prepararse bases libres, y a partir de las bases
pueden prepararse sales por adición de ácido cualesquiera, todo ello se-
10 gún métodos usuales.

Los nuevos compuestos son valiosos medicamentos; son
sustancias simpaticomiméticas y activas sobre el sistema nervioso central
y pueden ser utilizadas por ejemplo como agentes para la circulación, --
destacándose por un efecto por vía oral de larga duración y seguro. Espe-
15 cialmente provocan un aumento de la presión sanguínea que se mantiene --
durante largo tiempo.

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

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

25

Tabletas

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

Los componentes son transformados de modo usual en ta-
30 bletas, cada una de 600 mg.

1 Supositorios.

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

5 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.

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

10 Ejemplo 1

1-(3-aminofenil)-2-aminopropano

Calentando a reflujo durante 5 horas meta-nitrobenzaldehído y nitroetano en tolueno en presencia de ácido benzoico y piperidina se obtiene el 1-(meta-nitrofenil)-2-nitropropeno (punto de fusión 56-58°C). Este es hidrogenado primero con paladio/carbón en piridina a 5 atmósferas y a la temperatura ambiente y después de ello con níquel-Raney en metanol en presencia de amoníaco a 5 atmósferas y 40°C para formar 1-(meta-aminofenil)-2-aminopropano (punto de ebullición 0,1 Torr 120-140°C, punto de fusión 78-79°C).

20 Ejemplo 2

1-(3-dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-aminopropano

Se hace reaccionar meta-nitrobenzaldehído con solución acuosa de formalina e hidróxido de potasio en una reacción según Canizarro a 45°C para formar el alcohol meta-nitrobencílico. El alcohol meta-nitrobencílico reacciona con cloruro de tionilo para formar el cloruro de meta-nitrobencilo (punto de fusión 45°C). A partir del cloruro de meta-nitrobencilo se prepara el cianuro de meta-nitrobencilo (punto de fusión 58°C) con cianuro de sodio en solución acuosa-etanólica por puesta en ebullición a reflujo durante 5 horas con adición de yoduro de potasio. El cianuro de meta-nitrobencilo se hidroliza por puesta en ebu-

25

30

1 llición durante 8 horas con ácido clorhídrico concentrado para formar
el ácido meta-nitrofenilacético. La transformación del ácido meta-nitro
fenilacético en la 1-(meta-nitrofenil)-propanona-(2) se efectuó de acuer
do con el método indicado por G. Shtacher a.S. Dayagi, J. Med. Chem.
5 15/1174 (1972). Por reducción de 1-meta-nitrofenil-propanona-(2) (punto
de fusión 62°C) en agua con polvo de hierro y ácido clorhídrico concentra
do se obtiene, después de agitar durante 3 horas, por extracción con --
éter, la 1-(meta-aminofenil)-propanona-(2). Este compuesto no puede ser
destilado sin que se descomponga. Es purificado preparando el oxalato --
10 (punto de fusión 127-129°C) en acetonitrilo con ácido oxálico. Por medio
de lejía de sosa acuosa y por extracción con éter se obtiene a partir de
ello nuevamente la amina libre.

A una solución de 11,5 g de 1-(meta-aminofenil)-pro-
panona-(2) en 57 ml de piridina se añaden gota a gota a 10-20°C 13,3 g
15 de cloruro de dimetilaminosulfonilo. Después de agitar durante varias ho
ras a la temperatura ambiente se vierte en hielo/agua y se acidifica con
ácido clorhídrico concentrado. Mediante extracción por agitación con éter
y concentración por evaporación se obtienen 13,5 g de 1-(3-dimetilamino-
sulfonilaminofenil)-propanona-(2), que es hidrogenada en metanol con ní-
quel Raney añadiendo amoníaco, a 5 atmósferas y 60°C. Luego se separa el
20 catalizador por filtración con succión y se concentra por evaporación. A
partir del residuo se obtiene en acetonitrilo con ácido maleico el malea
to de 1-(3-dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-aminopropano; éste es fil-
trado con succión y recristalizado en acetonitrilo. El maleato de 1-(3-
25 -dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-aminopropano puro funde a 128-130°C.

Ejemplo 3

1-(3-etoxicarbonilaminofenil)-2-aminopropano

A 23,9 g del oxalato de 1-(3-aminofenil)-propanona-(2),
preparado de modo análogo al Ejemplo 3, en 150 ml de piridina se añaden
30 gota a gota a 10-20°C, 12 g de éster etílico de ácido clorofórmico, se --

1 agita durante 6 horas a la temperatura ambiente y se deja reposar duran
te algunas horas. Después de ello se diluye con hielo/agua y se acidifi-
ca con ácido clorhídrico concentrado. Tras la extracción con cloroformo
y la concentración por evaporación del disolvente, se destila en vacío.
5 Se obtienen 14,5 g de 1-(3-etoxicarbonilaminofenil)-propanona-(2) (pun-
to de ebullición a 0,01 mm de Hg 170-173°C). Esta es hidrogenada en me-
tanol con níquel Raney en calidad de catalizador, con adición de amoní-
aco a 70-80°C y 5 atmósferas, para formar el 1-(3-etoxicarbonilaminofenil)-
-2-aminopropano. Tras la concentración por evaporación se obtiene, a par-
10 tir de acetonitrilo con cloruro de hidrógeno en éter, el clorhidrato de
1-(3-etoxicarbonil-aminofenil)-2-aminopropano, que después de la recri-
talización en acetonitrilo, con adición de un poco de agua, funde a 185-
186°C.

Ejemplo 4

15 1-(3-metoxi-carbonilaminofenil)-2-aminopropano

La 1-(3-metoxi-carbonilaminofenil)-propanona-2 (punto
de fusión 93-95°C) reprecipitada en isopropanol con éter de petróleo, es
hidrogenada en metanol con adición de amoníaco y níquel Raney como cata-
lizador a 60°C y 5 atmósferas para formar el 1-(3-metoxicarbonilaminofe-
20 nil)-2-aminopropano. El catalizador es filtrado con succión y el disol-
vente es eliminado en el vacío de trompa de agua. El residuo se disuelve
en acetonitrilo y con cloruro de hidrógeno en éter se prepara el clorhi-
drato de 1-(3-metoxicarbonil-aminofenil)-2-aminopropano, que tras recri-
talización en acetonitrilo funde a 185-187°C.

Ejemplo 5

25 1-(3-(3-metilureido)-fenil)-2-aminopropano

A 7,5 g de la 1-(3-aminofenil)-propanona-2, preparada
de manera análoga al Ejemplo 2, en 100 ml de acetonitrilo, se añaden go-
ta a gota a la temperatura ambiente 2,85 g de isocianato de metilo. Se -
30 agita durante 4 horas a 20-25°C enfriando eventualmente con hielo/agua,

1 y después de ello se separa el disolvente por destilación en vacío a —
20-25°C. El residuo se recristaliza en acetato de etilo con adición de
éter de petróleo, se filtra con succión y se lava posteriormente con -
éter. Se obtienen 5,7 g de 1-(3-(3-metilureido)-fenil)-propanona-(2) con
5 un punto de fusión de 77-82°C. Después de la hidrogenación, análogamente
al Ejemplo 3 y de la purificación se pone en libertad la base a partir -
del eluato en metanol-ácido acético glacial concentrado por evaporación,
mediante lejía de sosa y cloruro de metileno. En metanol y ácido malei-
co, con adición de éter, se obtiene el maleato de 1-(3-(3-metilureido-fe-
10 nil)-2-aminopropano (punto de fusión 128-131°C).

Ejemplo 6

1-(3-ureidofenil)-2-metilaminopropano

7 g de 1-(3-ureidofenil)-propanona-2 son hidrogenados
en 70 ml de metanol con 8,5 ml de metilamina y níquel Raney en calidad
15 de catalizador a 60°C y 5 atmósferas para formar el 1-(3-ureidofenil)-2-
-metilaminopropano. Tras eliminar el catalizador y el disolvente, se pre-
para el oxalato en metanol con ácido oxálico. Una solución acuosa de es-
ta sal es extraída con cloroformo, y con lejía de sosa se pone en liber-
tad la base, que es extraída por agitación con n-butanol. Tras concentrar
20 por evaporación se disuelve el residuo en etanol y se agrega la cantidad
calculada de ácido maleico. Precipita el maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-
-metilaminopropano. El compuesto filtrado con succión y secado funde a -
152-153°C.

Ejemplo 7

1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano

48 g de la 1-(3-ureidofenil)-propanona-2 son disueltos
en 225 ml de etanol. A esto se añaden 22,5 g de clorhidrato de hidroxila-
mina en 69 ml de agua y seguidamente se añade gota a gota a 50-60°C una
solución de 34,5 g de carbonato de sodio en 87,5 ml de agua. Tras poner
30 en ebullición durante 1 hora se diluye con agua y se filtra con succión -

1 la 1-(3-ureidofenil)-propanonoxima (punto de fusión: 152-155°C) que se ha separado por cristalización. Esta es hidrogenada en metanol con níquel Raney a 60°C y 5 atmósferas para formar el 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano. Tras eliminar el catalizador y el disolvente, el producto es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con metanol-ácido acético glacial (49:1) en calidad de agente eluyente. A partir del acetato presente tras concentrar por evaporación el eluato, se pone en libertad la base mediante lejía de sosa y se somete a extracción con n-butanol. En etanol, se obtiene a partir de ello con ácido maleico, —
5 añadiendo acetato de etilo, el maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano, que funde a 139-141°C.
10

Correspondientemente a estos Ejemplos se obtienen los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano;
15 p. de f.: 150-153°C.

Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-aminopropano;
p. de f.: 181-183°C.

Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-metilaminopropano; p. de f.: 162-165°C.

20 Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-etilaminoetano;
p. de f.: 180-182°C.

Clorhidrato de 1-(3-etiltiocarbonilaminofenil)-2-aminopropano; p. de f.: 185-186°C.

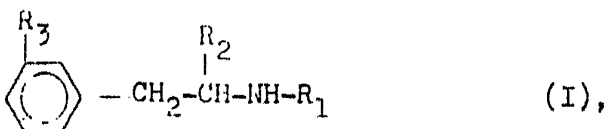
25 1-(3-nitrofenil)-2-formilaminopropano; p. de f.: 99-100°C.

30

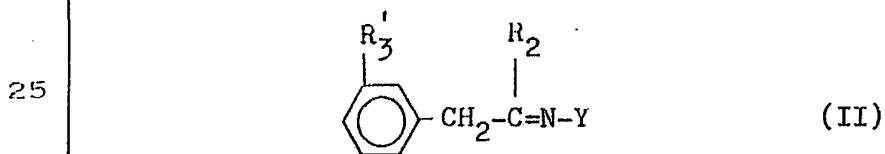
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de fenilalcoholes
aminas de la fórmula



en la que R_1 significa el átomo de hidrógeno, el grupo metilo o etilo; R_2 representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo; y R_3 significa el grupo amino, el grupo $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_6$ (en donde R_6 designa el átomo de hidrógeno o los grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio o etiltio) o el grupo $-\text{NH}-\text{W}-\text{R}_7$ (en donde R_7 representa los grupos amino, metilamino o dimetilamino y W representa $-\text{CO}-$ ó $-\text{SO}_2-$), eventualmente en forma de los racematos y de los antípodos ópticos puros, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque según métodos usuales un compuesto de la fórmula



en la que R'_3 tiene el mismo significado que R_3 o puede representar también el grupo nitro y en la que Y representa R_1 o el grupo OH , el grupo NH_2 o el grupo $\text{NH}_2-\text{CO}-\text{NH}$.

1
5
10
15
20
25
30

2ª.- Procedimiento para la preparación de fenilalcohol
aminas.

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

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

Madrid, 19. OCT. 1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder
