



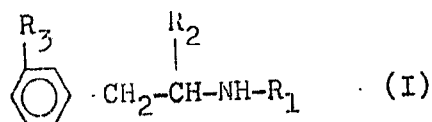
(19) ES	(11) NUMERO	432511	(12) PAIS	AI
	(21)			
	(22) FECHA DE PRESENTACION	19.OCT.1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 61.454
Case 1/510-II
Dr. Ho/sk
Div. II

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
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
	C07C	Nº 437.032
(54) 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 la preparación de fenil-
alconilaminas de la fórmula



en la que

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

R_2 representa el átomo de hidrógeno o metilo;

y

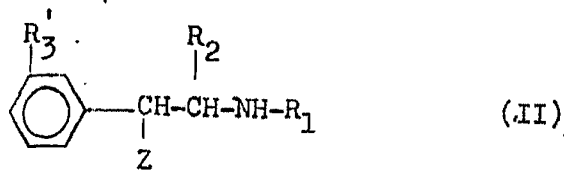
15 R_3 significa el grupo amino, el grupo $-\text{NH}-\text{CO}-R_6$ o el grupo $-\text{NH}-\text{W}-R_7$, donde R_6 significa hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, metiltio o etiltio, y R_7 significa los grupos amino, metilamino o dimetilamino y W representa $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$,

20 eventualmente en forma de los racematos y de los antípodas ópticos puros 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, R_2 representa metilo y R_3 representa los grupos amino, metoxicarbonilamino o ureido, o sobre todo el grupo formilamino.

Los compuestos según el invento se obtienen reemplazando el sustituyente Z por hidrógeno en un compuesto de la fórmula

30

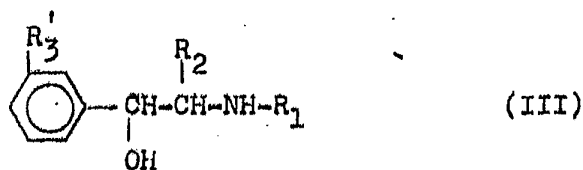


10

en donde R_3^1 representa R_3 o el grupo nitro y Z representa un átomo de halógeno, especialmente cloro. Esto ocurre según métodos usuales, preferiblemente a través de la acción de hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney, platino o paladio.

15

Las sustancias de partida de la fórmula II se obtienen reemplazando el grupo OH por un halógeno, por ejemplo por cloro, en compuestos de la fórmula



mediante cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. A su vez los alcoholes III se preparan a partir de compuestos conocidos según métodos habituales.

25

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 sustancias de partida con una configuración adecuada. Estas sustancias de partida se obtienen

30

1 de acuerdo con procedimientos usuales. Los isómeros óp-
ticos pueden obtenerse también desdoblado de acuerdo con
métodos usuales racematos preparados según el invento.
Dependiendo de la forma en que resulten en primer térmi-
5 no los compuestos de acuerdo con el invento, a partir de
las sales por adición de ácido obtenidas pueden preparar-
se bases libres, y a partir de las bases pueden preparar-
se sales por adición de ácido cualesquiera, todo ello se-
gún métodos usuales.

10 Los nuevos compuestos son valiosos medicamen-
tos; 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.
15 Especialmente provocan un aumento de la presión sangui-
nea que se mantiene durante largo tiempo.

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

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

Tabletas

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

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

Supositorios

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

10 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.

Ejemplo 1.

15 1-(3-acetaminofenil)-2-etilaminoetano

20 Se hace reaccionar meta-aminoacetofenona con anhídrido de ácido acético para formar la meta-acetaminoacetofenona (punto de fusión 126-129°C). Después de efectuar la bromación en ácido acético glacial a 50-60°C se obtiene la meta-acetamino- α -bromoacetofenona, que es utilizada de modo posterior inmediatamente después, ya que es higroscópica. A partir de meta-acetamino- α -bromoacetofenona y benciletilamina se obtiene, tras poner en ebullición durante 2 horas en acetonitrilo, la meta-
25 acetamino-benciletilaminoacetofenona (clorhidrato: punto de fusión: 189-193°C). Después de la hidrogenación en metanol con paladio/carbón como catalizador a 50°C y 5 atmósferas resulta el clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-etilaminoetanol (punto de fusión 157-160°C). Este se
30 hace reaccionar con cloruro de tionilo para formar el

1 clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-1-cloro-2-etilamino-
etano (punto de fusión 165-168°C). 15,3 g de clorhidrato
de 1-(3-acetaminofenil)-1-cloro-2-etilaminoetano son hi-
5 drogenados a la presión normal en metanol con la cantidad
equimolar de acetato de sodio con adición de níquel Ra-
ney. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, el ca-
talizador es filtrado con succión y el metanol es separa-
do por destilación. El residuo se cristaliza en etanol
tras añadir éter. El clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-
10 2-etilaminoetano es recrystalizado en acetonitrilo con
un poco de agua (punto de fusión: 180-182°C).

De manera similar pueden prepararse los siguien-
tes compuestos:

- 15 (a) Maleato de 1-(3-dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-a-
minopropano, punto de fusión 128-130°C;
(b) Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano, punto
de fusión: 139-141°C.

Correspondientemente a este ejemplo se obtie-
nen los siguientes compuestos:

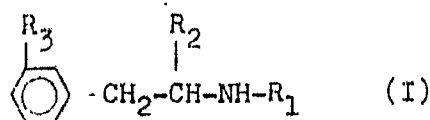
- 20 Maleato de 1-(3-aminofenil)-2-aminopropano, p. de f.:
131-132°C;
Clorhidrato de 1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano, p.
de f.: 150-153°C;
Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-metilaminopropano,
25 p. de f.: 162-165°C;
Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-etilaminoetano; p.
de f.: 180-182°C;
Maleato de 1-(3-dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-amino-
propano, p. de f.: 128-130°C;
30 Clorhidrato de 1-(3-etoxicarbonilaminofenil)-2-aminopro-

- 1 pano, p. de f.: 185-186°C;
 Malcato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano, p. de f.:
 139-141°C;
 Clorhidrato de 1-(3-metoxicarbonilaminofenil)-2-aminopro-
 5 pano, p. de f.: 185-187°C;
 Maleato de 1-[3-(3-metilureido)fenil]-2-aminopropano, p.
 de f.: 128-131°C;
 Clorhidrato de 1-(3-etiltiocarbonilaminofenil)-2-aminopro-
 pano, p. de f.: 185-186°C;
 10 Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-metilaminopropano, p. de
 f.: 152-153°C.

- REIVINDICACIONES -

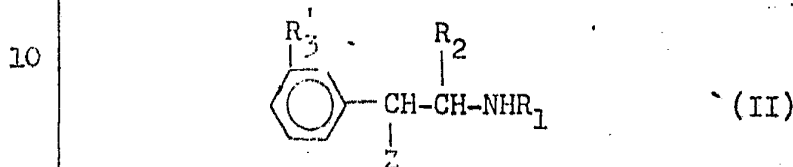
- 15 Los puntos de invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
 de Invención en España, por VEINTE años, son los que
 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

- 1ª.- Procedimiento para la preparación de fenil-
 20 alcoholaminas de la fórmula



- 25 en la que R_1 significa el átomo de hidrógeno, metilo o e-
 tilo; R_2 representa el átomo de hidrógeno o el grupo me-
 tilo; y R_3 significa el grupo amino, el grupo $-\text{NH}-\text{CO}-R_6$
 30 o el grupo $-\text{NH}-W-R_7$, en donde R_6 designa el átomo de hi-

1 drógeno o los grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio o
 2 etiltio, y R_7 representa los grupos amino, metilamino o
 3 dimetilamino y W representa $-SO-$ ó $-SO_2-$), eventualmente
 4 en forma de los racematos y de los antípodos ópticos pu-
 5 ros, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado
 6 porque se reemplaza Z por hidrógeno en compuestos de la
 7 fórmula



15 en donde R'_3 representa R_3 o el grupo nitro y Z represen-
 16 ta un átomo de halógeno, a través de la acción de hidró-
 17 geno en presencia de catalizadores de hidrogenación; y
 18 porque los productos obtenidos, cuando representan race-
 19 matos, se desdoblan en caso deseado en los an típodas óp-
 20 ticos, y porque en caso deseado, bases de la fórmula I
 21 obtenidas en primer término se transforman en sales por
 22 adición de ácido, o porque sales por adición de ácido ob-
 23 tenidas en primer término se transforman en bases o en
 24 sales de otros ácidos.

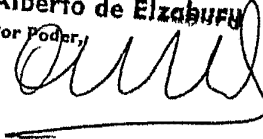
25 2ª.- Procedimiento para la preparación de fe-
 26 nilalcoholaminas.

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

30

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

 Madrid, 19. OCT. 1976
 P.A.

5
 Alberto de Elzaburu
 Por Poder,
 

10

15

20

25

30

R.M.B.