



ESPAÑA

ES (10) (11) NUMERO 452512 (12) A 1
(21) (22) FECHA DE PRESENTACION 19.06.1970

P.- 61.455

PATENTE DE INVENCION

Case 1/510-III

Dr. Ho/sk

Div. III

A1 452.512 771104 CO7C 87/28

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 24 20 618,6	(32) FECHA 27-4-74	(33) PAIS Rep. Fed. Alemana
---	-----------------------	--------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 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.

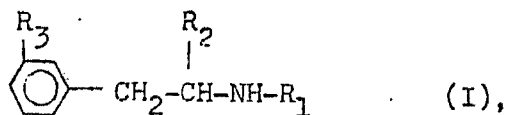
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst Otto Renth, Dr. Ludwig Pichler y Dr. Werner Traunecker.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG/

El invento concierne a la preparación de Neuil-
alcohilaminas de la fórmula



en la que

R_1 significa el grupo $-(\text{CH}_2)_n - \text{R}_4$ (en donde n significa 1 ó 2, R_4 designa el átomo de hidrógeno, el grupo ciano o el grupo benzoilo) o el grupo $-\text{CO} - \text{R}_5$ (en donde R_5 representa el átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi inferior, el grupo benciloxi, o los grupos $-\text{CH}_2 - \text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{NH}_2$, $-\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ ó $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$);

R_2 representa hidrógeno o metilo; y

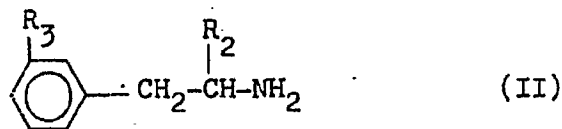
R_3 significa el grupo nitro o el grupo $-\text{NH} - \text{CO} - \text{R}_6$ (en donde R_6 designa el átomo de hidrógeno o los grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio o etiltio) o el grupo $-\text{NH} - \text{W} - \text{R}_7$ (en donde R_7 representa los grupos amino, metilamino o dimetilamino y W representa $-\text{CO}-$ o $-\text{SO}_2-$),

eventualmente en forma de los racematos y de los antinodas 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 los grupos formilo, aminoacetilo o aminopropionilo y R_3 representa los grupos amino, formilamino, metoxicarbonilamino o ureído; y entre este grupo de compuestos sobre todo

1 aquéllos en los que R_2 es el grupo metilo y R_3 es el grupo formilamino.

Para la preparación de los nuevos compuestos, se introduce el radical R_1 de acuerdo con métodos usuales en un compuesto de la fórmula

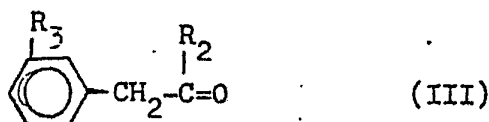


15 Para ello pueden servir compuestos de la fórmula $X-R_1$, en donde X representa un radical fácilmente separable, que al introducirse el radical R_1 en el grupo amino juntamente con un átomo de hidrógeno, el grupo amino es separado como $H-X$. X significa preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro o de bromo. Caso de que R_1 represente el grupo $-(CH_2)_n-R_4$, X puede representar también un radical de ácido sulfónico, en el caso de que R_1 sea igual a $-CHO$ también puede representar un grupo $-O$ -acilo, preferiblemente el grupo CH_3COO o el grupo OH .

25 Para la alcoholación en N, el compuesto II es transformado convenientemente primero en una base de Schiff (por ejemplo con benzaldehído). La sal de imonio formada por acción del agente de alcoholación es luego desdoblada en medio alcalino.

30 Las sustancias de partida de la fórmula II se obtienen de acuerdo con procedimientos en sí conocidos; por ejemplo, los compuestos de la fórmula II, en los que

1 R_3 no significa el grupo nitro, se obtienen por hidrogenación catalítica de compuestos de la fórmula III



en presencia de amoníaco.

10 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 de acuerdo con procedimientos usuales. Los isómeros ópticos pueden obtenerse también desdoblado de acuerdo con métodos usuales racematos preparados según el invento. Dependiendo de la forma en que resultan en primer término los compuestos 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 según métodos usuales.

25 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. Especialmente provocan un aumento de la presión sanguínea

30

1 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 aproximadamente 100 mg.

5 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
10 continuación se indican algunos ejemplos de formulación:

Tabletas

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

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

Supositorios

20 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.

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

Ejemplo 1.

30 1-(3-acetaminofenil)-2-fenilacilaminopropano

1 9,6 g de 1-(3-acetaminofenil)-2-aminopropano
son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas con
10 g de α -bromoacetofenona y 7 g de carbonato de potasio
en 200 ml de acetonitrilo. Después de filtrar con succión
5 el precipitado inorgánico, las aguas madres son mezcladas
con 5 g de ácido oxálico. Se filtran con succión 6 g de
oxalato de 1-(3-acetaminofenil)-2-fenacilaminopropano
(punto de fusión 136-140°C).

Ejemplo 2.

1-(3-acetaminofenil)-2-metilaminopropano

10 Una solución de 38,4 g de 1-(3-acetaminofenil)-
2-aminopropano, 21,2 g de benzaldehído y 500 ml de benceno
es puesta en ebullición hasta que se haya separado por
destilación la cantidad teórica de agua. Tras la concen-
15 tración por evaporación se obtiene el 1-(3-acetaminofenil)-
2-benzalaminopropano, que es puesto en ebullición durante
2 1/2 horas en 250 ml de benceno anhidro con 21 ml de sul-
fato de dimetilo. Se separa el benceno por decantación y
se lava el residuo con benceno. Después de la descomposi-
20 ción con agua se extrae por agitación 1 vez con éter. La
fase acuosa se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa
y se extrae con cloruro de metileno. A partir de la solu-
ción en cloruro de metileno concentrada por evaporación
se obtiene el 1-(3-acetaminofenil)-2-metilaminopropano,
25 que proporciona el oxalato en etanol con ácido oxálico a-
ñadiendo acetonitrilo. A partir de la solución alcohólica
se precipita el clorhidrato con acetonitrilo mediante clo-
ruro de hidrógeno en éter. Para la purificación de la sus-
tancia se prepara la base con lejía de sosa diluída y por
30 extracción con éter, la cual base es transformada de nuevo

1 en el clorhidrato en etanol con cloruro de hidrógeno en
éter. Después de la recristalización en acetonitrilo se
obtiene clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-metilamino-
propano puro (punto de fusión 162-165°C).

5 Ejemplo 3.

1-(3-ureidofenil)-2-aminoacetamidopropano

6,755 g de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano,
7,315 g de carbobenzoxiglicina y 4,41 g de diisopropil-
carbodiimida son puestos en ebullición a reflujo durante
10 2 horas en 70 ml de benceno. Tras la concentración del
disolvente por evaporación, el residuo es purificado so-
bre una columna de gel de sílice con metanol-cloroformo
(2:8) en calidad de agente eluyente. Después de la re-
cristalización en acetato de etilo se obtienen 9,5 g de
15 1-(3-ureidofenil)-2-(carbobenzoxiamidoacetil)-aminopropa-
no con un punto de fusión de 125-135°C. Este es hidroge-
nado en 100 ml de ácido acético glacial con 1 g de Pd/C.
(al 5%) a 50°C y 5 atmósferas. Para la preparación del
clorhidrato se añaden 3,1 g de cloruro de bencilo y 50 ml
20 de agua, y se hidrogena a 5 atmósferas hasta el final de
la absorción de hidrógeno. Después de eliminarse el ca-
talizador y el disolvente, se cristaliza el residuo con
acetonitrilo. El clorhidrato de 1-(3-ureidofenil)-2-ami-
noacetamidopropano es recristalizado en metanol (punto
25 de fusión 212-215°C).

Ejemplo 4.

1-(3-ureidofenil)-2-formilaminopropano

4,8 g de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano son
puestos en ebullición a reflujo durante 5 horas con 5 ml
30 de éster etílico de ácido fórmico. Después de la concen-

1 tración por evaporación se purifica sobre una columna de
gel de sílice con metanol-cloroformo (2:8) en calidad de
agente eluyente. El 1-(3-ureidofenil)-2-formilaminopropa-
no funde a 133-136°C después de haber recristalizado en
5 etanol y éter.

Ejemplo 5.

1-(3-ureidofenil)-2-cianometilaminopropano

4,8 g del 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano se
ponen a reflujo durante 2 horas con 3,5 g de carbonato
10 de potasio y 1,6 ml de cloroacetonitrilo en 50 ml de ace-
tonitrilo. Después de filtrar con succión el precipitado
inorgánico y de separar el disolvente por evaporación,
se purifica sobre una columna de gel de sílice con meta-
nol-cloroformo (2:8) en calidad de agente eluyente. El
15 maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-cianometilamino-propano
es preparado en acetonitrilo con la cantidad calculada
de ácido maleico y funde a 129-131°C con descomposición
después de la recristalización en acetonitrilo.

Ejemplo 6.

1-(3-aminofenil)-2-metoxicarbonilaminopropano

20 A 12,6 g de 1-(3-nitrofenil)-2-aminopropano y
9,8 g de carbonato de potasio en 100 ml de acetonitrilo
se añaden gota a gota 5,33 ml de éster metílico de ácido
clorofórmico. La temperatura sube hasta 45°C. Después de
25 poner en ebullición durante 2 horas se diluye con hielo/
agua. Los cristales precipitados son filtrados con suc-
ción y lavados con agua. Después del secado se obtienen
11 g de 1-(3-nitrofenil)-2-metoxicarbonilaminopropano
(punto de fusión 104-105°C). Este es hidrogenado en me-
30 tanol con níquel Raney en calidad de catalizador a pre-

1 sión normal y a la temperatura ambiente. El catalizador
es filtrado con succión, y el metanol es separado por des-
tilación. El residuo es disuelto en acetonitrilo y es mez-
clado con ácido maleico. Después de recristalizar 2 veces
5 en acetonitrilo se obtienen 5,5 g de maleato de 1-(3-ami-
nofenil)-2-metoxicarbonilaminopropano, punto de fusión
125-127°C.

Correspondientemente a estos ejemplos se obtie-
nen los siguientes compuestos:

10 Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-metilami-
nopropano, p. de f.: 162-165°C;

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

15 Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-metilaminopropa-
no, p. de f.: 152-153°C;

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

Diclorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-fenacilami-
nopropano, p. de f.: 169-173°C (con descomposición);

20 Clorhidrato de 1-(3-nitrofenil)-2-bencilamino-
acetilaminopropano, p. de f.: 167-170°C;

Diclorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-bencilami-
noacetilaminopropano, p. de f.: 234-236°C (con descompo-
sición);

25 Clorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-aminoacetil-
aminopropano, p. de f.: 195-197°C;

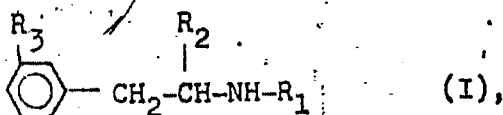
1-(3-aminofenil)-2-formilaminopropano, p. de
f.: 107-108°C.

30

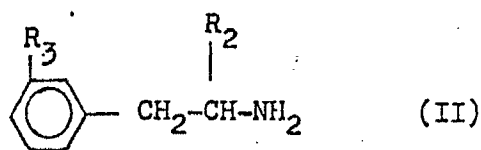
- REIVINDICACIONES -

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 fenilalcohilaminas de la fórmula



en la que R_1 significa el grupo $-(\text{CH})_n - \text{R}_4$ (en donde n significa 1 ó 2, R_4 designa el átomo de hidrógeno, el grupo ciano o el grupo benzilo) o el grupo $-\text{CO} - \text{R}_5$ (en donde R_5 representa el átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi inferior, el grupo benciloxi o los grupos $-\text{CH}_2 - \text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{NH}_2$, $-\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ ó $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$); R_2 representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo; y R_3 significa el grupo nitro o 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 antipodas ópticos puros, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar de manera en sí conocida un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula $X-R_1$ en donde X significa un radical que, juntamente con un átomo de hidrógeno del grupo amino, puede ser separado fácilmente como HX introduciendo simultáneamente el radical R_1 en el grupo amino; y porque los productos obtenidos, cuando representan racematos, se desdoblan en caso deseado en los antipodas ópticos, y porque en caso deseado, bases de la fórmula I obtenidas en primer término se transforman en sales por adición de ácido, o porque sales por adición de ácido obtenidas en primer término se transforman en bases o en sales de otros ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de fenilalcohilaminas.

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 Eizaburu
Por Poder