



|    |    |    |                       |    |     |
|----|----|----|-----------------------|----|-----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO                | 10 | A 1 |
|    |    | 21 | <b>452513</b>         |    |     |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    |     |
|    |    |    | 19.OCT.1976           |    |     |

**PATENTE DE INVENCION**

P.- 61.456  
Case 1/510-IV  
Dr. Ho/sk  
Div. IV

|    |               |    |         |    |                 |
|----|---------------|----|---------|----|-----------------|
| 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 |
|    |                     |    | C07C                        |    | Nº 437.032                        |

|    |  |
|----|--|
| 64 | TITULO DE LA INVENCION                                   |
|    | PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILALCOHILAMINAS" |

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

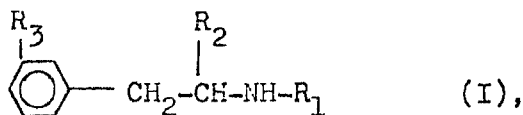
|  |  |
|--|--|
|  | DOMICILIO DEL SOLICITANTE                      |
|  | Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana. |

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

|    |              |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
|    |              |

|    |                                 |
|----|---------------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE                   |
|    | DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ |

1 El invento concierne a la preparación de fenilalcohi  
laminas de la fórmula



5 en la que

$R_1$  significa hidrógeno, el grupo metilo, etilo,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$   
o  $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ ;

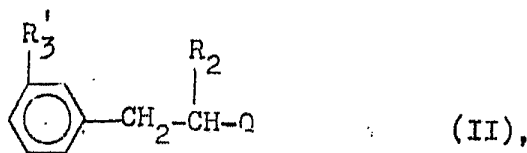
$R_2$  representa hidrógeno o el grupo metilo; y

$R_3$  significa el grupo amino, el grupo  $-\text{NH}-\text{CO}-R_6$  (en donde  
10  $R_6$  designa el átomo de hidrógeno o los grupos metilo, meto  
xi, etoxi, metiltio o etiltio) o el grupo  $-\text{NH}-W-R_7$  ( en  
donde  $R_7$  representa los grupos amino, metilamino o dimeti  
lamino y  $W$  representa  $-\text{CO}-$  o  $-\text{SO}_2-$ ),

eventualmente en forma de los racematos y de los antípodas  
ópticos puros y de sus sales por adición de ácido.

15 Han de hacerse resaltar especialmente los compuestos  
de la fórmula I en los que  $R_1$  representa hidrógeno,  $R_2$  re  
presenta metilo y  $R_3$  representa los grupos metoxicarbonila  
mino, ureido o sobre todo formilo.

20 La preparación de los nuevos compuestos se efectúa  
por separación del grupo o grupos protectores susceptibles  
de ser separados por hidrogenólisis, contenidos en el radi  
cal Q, preferiblemente grupos bencilo y/o carbobenzoxi,  
desde un compuesto de la fórmula



25 por acción de hidrógeno en presencia de catalizadores de  
hidrogenación, por ejemplo platino, paladio o níquel Ra  
ney. Q representa en este caso el radical  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , en el  
que  $R_9$  significa hidrógeno o un grupo protector suscepti  
30

1 ble de ser separado por hidrogenólisis,  $R_{10}$  significa hi-  
drógeno, metilo, etilo,  $-CO-CH_2-NH-R_{11}$  ó  $-CO-CH(CH_3)-NH-R_{11}$   
( en donde  $R_{11}$  es hidrógeno o un radical susceptible de ser  
separado por hidrogenólisis), siendo por lo menos uno de  
5 los radicales  $R_9$  y  $R_{11}$  un grupo protector separable por hi-  
drogenólisis.  $R'_3$  significa  $R_3$  o el grupo nitro. Si en la  
sustancia de partida de la fórmula II  $R'_3$  representa el  
grupo nitro, éste es reducido en la hidrogenólisis para  
formar el grupo amino. Las sustancias de partida son forma-  
das de acuerdo con métodos conocidos.

10 Caso de que en los compuestos de la fórmula I  $R_2$  sig-  
nifique el grupo metilo, éstos pueden presentarse en forma  
de racematos o en forma de isómeros ópticos. La preparaci-  
de los isómeros ópticos puros puede efectuarse partiendo  
de sustancias de partida con una configuración adecuada.  
15 Estas sustancias de partida se obtienen de acuerdo con pro-  
cedimientos usuales. Los isómeros ópticos pueden obtenerse  
también desdoblado de acuerdo con métodos usuales racema-  
tos preparados según el invento. Dependiendo de la forma  
en que resulten en primer término los compuestos de acuer-  
do con el invento, a partir de las sales por adición de  
20 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 que se mantie-  
ne durante largo tiempo.

30 La administración de los nuevos compuestos se efec-  
túa en dosis de 1 a 200 mg, preferiblemente de aproximada

1 mente 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

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

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

#### Supositorios

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

15 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.

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

#### Ejemplo 1.

#### 1-(3-aminofenil)-2-aminoacetilaminopropano

25 6 g del diclorhidrato de 1-(3-aminofenil)-bencilaminoacetilaminopropano son sometidos a debencilación en 60 ml de metanol con 0,5 g de Pd/C a 60°C y 5 atmósferas. Tras eliminarse el catalizador y el disolvente se obtiene a partir de alcohol y acetonitrilo el clorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-aminoacetilaminopropano, que funde a 195-197°C.

30 Correspondientemente a este ejemplo pueden obtenerse los siguientes compuestos:

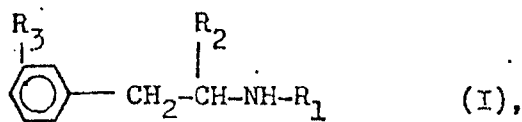
- 1 Maleato de 1-(3-aminofenil)-2-aminopropano, p. de f.:  
131-132°C;  
Clorhidrato de 1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano, p.  
de f.: 150-153°C;
- 5 Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-aminopropano, p. de  
f.: 181-183°C;  
Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-metilaminopropano,  
p. de f.: 162-165°C;  
Clorhidrato de 1-(3-acetaminofenil)-2-etilaminoetano, p.  
de f.: 180-182°C;
- 10 Maleato de 1-(3-dimetilaminosulfonilaminofenil)-2-amino  
propano, p. de f.: 128-130°C;  
Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminopropano, p. de f.:  
139-141°C;  
Clorhidrato de 1-(3-metoxicarbonilaminofenil)-2-aminopro  
pano, p. de f.: 185-187°C;
- 15 Maleato de 1- $\sqrt{3}$ -(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;  
Maleato de 1-(3-ureidofenil)-2-metilaminopropano, p. de  
20 f.: 152-153°C;  
Clorhidrato de 1-(3-ureidofenil)-2-aminoacetaminopropano,  
p. de f.: 212-215°C;

#### REIVINDICACIONES

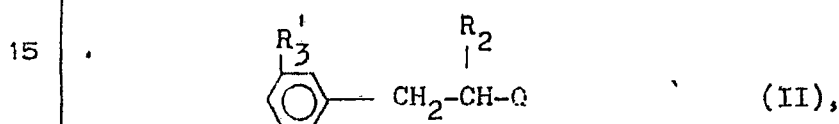
25 Los puntos de invención propia y nueva que se presen  
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco  
gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de fenilalco  
hilaminas de la fórmula

30



5 en la que  $R_1$  significa hidrógeno, el grupo metilo, etilo,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  o  $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ ;  $R_2$  representa hidrógeno o el grupo metilo; y  $R_3$  significa el grupo amino, el grupo  $-\text{NH}-\text{CO}-R_6$  (en donde  $R_6$  designa el átomo de hidrógeno o los grupos metilo, metoxi, etoxi, metiltio o etiltio) o el grupo  $-\text{NH}-W-R_7$  (en donde  $R_7$  representa los grupos amino, metilamino o dimetilamino y  $W$  representa  $-\text{CO}-$  ó  $-\text{SO}_2-$ ), eventual-  
 10 mente en forma de los racematos y de los antípodas ópticos puros, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque a partir de un compuesto de la fórmula



15 en la que  $R_3'$  represente  $R_3$  o el grupo nitro y  $Q$  representa el radical  $-\text{NR}_9R_{10}$ , en donde  $R_9$  significa hidrógeno o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis,  $R_{10}$  significa hidrógeno, metilo, etilo,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-R_{11}$  ó  $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-R_{11}$ , en donde  $R_{11}$  es hidrógeno o un radical susceptible de ser separado por hidrogenólisis, siendo por lo menos uno de los radicales  $R_9$  y  $R_{11}$  representa un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis, se elimina el grupo protector o los grupos protectores por acción de hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación; y porque los  
 20 productos obtenidos, cuando representan racematos, se desdoblán en caso deseado en los antípodas ópticos, y porque en caso deseado, bases de la fórmula I obtenidas en primer término se transforman en sales por adición de ácido,  
 25  
 30

1 o porque sales por adición de ácido obtenidas en primer tér-  
mino se transforman en bases o en sales de otros ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de fenilalco-  
hilaminas.

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

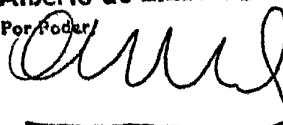
Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 19. OCT. 1976

P.A.

10 Alberto de Elizaburu

Por Poder



10

15

20

MTS.

25

30