



19	ES	11	NUMERO	452515	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	19. OCT. 1976		

P.- 61.458

PATENTE DE INVENCION

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	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C	437.032

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS FENILALACOHILAMINAS"

71 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

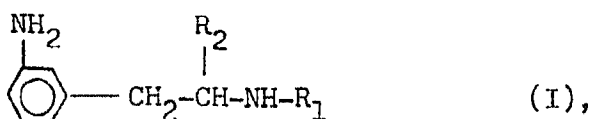
72 INVENTOR (ES)
Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst Otto Renth, Dr. Ludwig Pichler y Dr. Werner Traunecker

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.-61.458

1 El invento concierne a la preparación  
de nuevas fenilalcoholaminas de la fórmula



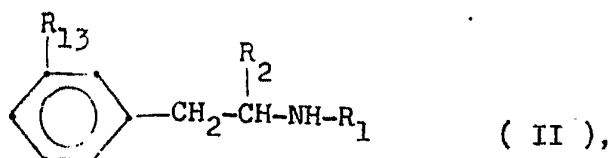
en la que

10  $R_1$  significa el átomo de hidrógeno, 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 benzoi lo ) 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  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ );

15  $R_2$  representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo; eventualmente en forma de los racematos y de los antípodas ópticos puros, y de sus sales por adición de ácido.

20 Han de hacerse resaltar especialmente los compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$  representa el átomo de hidrógeno, o los grupos formilo, aminoacetilo o aminopropionilo y  $R_2$  es el grupo metilo.

Para la preparación de compuestos de la fórmula I, en un compuesto de la fórmula

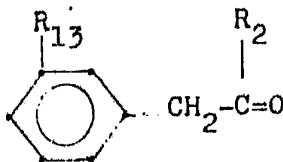


30 en la que  $R_{13}$  significa el grupo nitro o el grupo  $-\text{NH}-\text{R}_{14}$ , en donde  $R_{14}$  significa un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o hidrólisis, se transfor-

1 ma el grupo  $R_{13}$  en el grupo amino.

5 La transformación, en el caso en que  $R_{13}$  sea igual a un grupo nitro o  $-NH-$ (grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis) (por ejemplo bencilo, carbobenzoxi) se efectúa por hidrogenólisis con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, por ejemplo platino, paladio, níquel Raney. Si  $R_{13}$  significa un grupo amino sustituido con un grupo protector susceptible de ser separado por hidrólisis, el grupo protector, por ejemplo un grupo acilo, debe ser más fácilmente separable con los agentes usuales para la hidrólisis, especialmente bases o ácidos acuosos, en comparación con un radical  $R_1$  eventualmente susceptible de ser separado por hidrólisis.

15 Las sustancias de partida de la fórmula II se obtienen de acuerdo con procedimientos usuales, por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula



y aminas  $\text{NH}_2-\text{R}'_1$  en las condiciones de la aminación reductiva.

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 de

30

1 acuerdo con procedimientos usuales. Los isómeros ópticos  
pueden obtenerse también desdoblado de acuerdo con méto-  
dos usuales racematos preparados según el invento. Depen-  
diendo de la forma en que resulten en primer término los  
5 compuestos de acuerdo con el invento, a partir de las sales  
por adición de ácido obtenidas pueden prepararse bases li-  
bres, y a partir de las bases pueden prepararse sales por  
adición de ácido cualesquiera, todo ello según métodos usua-  
les.

10 Los nuevos compuestos son valiosos medi-  
camentos; son sustancias simpaticomiméticas y activas so-  
bre el sistema nervioso central y pueden ser utilizadas  
por ejemplo como agentes para la circulación, destacándo-  
se por un efecto por vía oral de larga duración y seguro.  
15 Especialmente provocan un aumento de la presión sanguínea  
que se mantiene durante largo tiempo.

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

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

Tabletas

Clorhidrato de 1-(3-formilaminofenil)-2-aminopropano	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-aminoacetilaminopropano	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-aminofenil)-2-fenacilaminopropano  
9,6 g de 1-(3-acetaminofenil)-2-aminopropano son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas con 10 g de  $\alpha$ -bromoacetofenona y 7 g de carbonato de potasio en 200 ml de acetonitrilo. Después de filtrar con succión 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) y se ponen en ebullición a reflujo durante 4 horas en 60 ml de ácido clorhídrico metanólico al 10%. Tras la concentración por evaporación se hace  
25 recristalizar en acetonitrilo y en un poco de agua el diclorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-fenacilaminopropano. Para la purificación se disuelve en un poco de agua, se filtra sobre carbón activo y se precipita con acetonitrilo (punto de fusión 169-173°C, con descomposición).  
30

Ejemplo 2.

1-(3-aminofenil)-2-bencilaminoacetilami-  
nopropano

A 18 g de 1-(3-nitrofenil)-2-aminopropano y 14 g de carbonato de potasio en 150 ml de acetonitrilo se añaden gota a gota 7,5 ml de cloruro de cloroacetilo. La temperatura sube hasta 45°C. Se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento se diluye con hielo/agua, separándose por cristalización el 1-(3-nitrofenil)-2-cloroacetilaminopropano (punto de fusión 118-120°C, en acetato de etilo/éter de petróleo). 17 g de este compuesto son puestos a reflujo durante 2 horas con 14 g de bencilamina en 200 ml de acetonitrilo. El clorhidrato de bencilamina resultante se filtra con succión y el producto filtrado es acidificado con cloruro de hidrógeno en éter. Los cristales son filtrados con succión, y después de la recristalización en ácido clorhídrico 1N se obtienen 11,5 g de clorhidrato de 1-(3-nitrofenil)-2-bencilaminoacetilaminopropano, con un punto de fusión de 167-170°C. Por hidrogenación en metanol con níquel Raney en cantidad de catalizador a la presión normal y a la temperatura ambiente se obtiene a partir de ello el clorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-bencilaminoacetilaminopropano, a partir del cual, en alcohol con cloruro de hidrógeno en éter, resulta el diclorhidrato de 1-(3-aminofenil)-2-bencilaminoacetilaminopropano (punto de fusión 234-236°C, con descomposición).

Ejemplo 3.

1-(3-aminofenil)-2-metoxicarbonilamino-  
propano

1 A 12,6 g de 1-(3-nitrofenil)-2-aminopro-  
pano y 9,8 g de carbonato de potasio en 100 ml de acetoni-  
trilo se añaden gota a gota 5,33 ml de éster metílico de  
5 ácido clorofórmico. La temperatura sube hasta 45°C. Des-  
pués de poner en ebullición durante 2 horas se diluye con  
hielo/agua. Los cristales precipitados son filtrados con  
succión y lavados con agua. Después del secado se obtienen  
11 g de 1-(3-nitrofenil)-2-metoxicarbonilaminopropano (pun-  
to de fusión 104-105°C). Este es hidrogenado en metanol  
10 con níquel Raney en calidad de catalizador a presión nor-  
mal y a la temperatura ambiente. El catalizador es filtra-  
do con succión, y el metanol es separado por destilación.  
El residuo es disuelto en acetonitrilo y es mezclado con  
ácido maleico. Después de recrystalizar 2 veces en aceto-  
15 nitrilo se obtienen 5,5 g de maleato de 1-(3-aminofenil)-  
2-metoxicarbonilaminopropano, punto de fusión 125-127°C.

Ejemplo 4.

1-(3-aminofenil)-2-formilaminopropano

20 5,2 g de 1-(3-nitrofenil)-2-formilami-  
nopropano son hidrógenados en metanol con níquel Raney en  
calidad de catalizador a presión normal y a la temperatu-  
ra ambiente. Tras la eliminación del catalizador y del di-  
solvente se purifica sobre una columna de gel de sílice con  
metanol-cloroformo (2:8) en calidad de agente eluyente. El  
25 1-(3-aminofenil)-2-formilaminopropano es recrystalizado en  
acetato de etilo (punto de fusión 107-108°C).

Correspondientemente a éstos ejemplos  
pueden prepararse los siguientes compuestos:

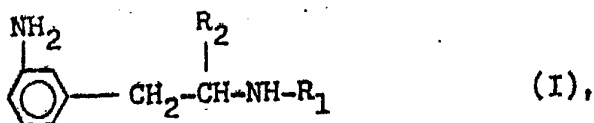
Maleato de 1-(3-aminofenil)-2-aminopro-  
30 pano, p. de f.: 131-132°C;

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

5 REIVINDICACIONES

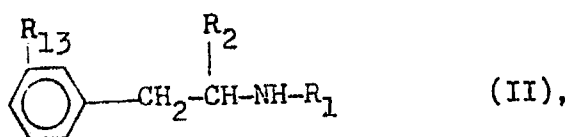
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas fenilalcoholaminas de la fórmula



20 en la que  $\text{R}_1$  significa el átomo de hidrógeno, el grupo  $-(\text{CH})_n - \text{R}_4$  (en donde  $n$  significa 1 ó 2,  $\text{R}_4$  designa el átomo de hidrógeno, el grupo ciano o el grupo benzilo) o el grupo  $-\text{CO} - \text{R}_5$  (en donde  $\text{R}_5$  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  $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ ); y  $\text{R}_2$  representa el átomo de hidrógeno o el grupo metilo; eventualmente en forma de los racematos y de los antipodas ópticos puros, y de sus sales por adición de ácido,

25 caracterizado porque es un compuesto de la fórmula



1 en la que  $R_{13}$  significa el grupo nitro o el grupo  $-NH-R_{14}$ ,  
en donde  $R_{14}$  representa un grupo protector susceptible  
de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, se  
transforma el grupo  $R_{13}$  en el grupo amino, a saber, en  
5 el caso de que  $R_{13}$  sea igual a un grupo nitro o  $-NH-$ (gru-  
po protector susceptible de ser separado por hidrogenóli-  
sis) mediante hidrogenólisis en presencia de catalizado-  
res de hidrogenación, y en el caso de que  $R_{13}$  sea igual  
a  $-NH-$ (grupo protector susceptible de ser separado por  
10 hidrólisis) mediante hidrólisis según métodos usuales;  
y porque los productos obtenidos, cuando representan race-  
matos, se desdoblan en caso deseado en los antípodas óp-  
ticos, y porque en caso deseado, bases de la fórmula I ob-  
tenidas en primer término se transforman en sales por adi-  
15 ción de ácido, o porque sales por adición de ácido obteni-  
das en primer término se transforman en bases o en sales de  
otros ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación  
de nuevas fenilalcoholaminas.

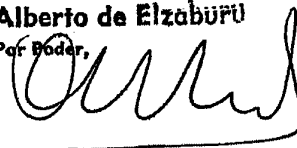
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria  
que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19.OCT.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



25

