

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

IN.-



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 457.992	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 20-4-1.977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
A 5046/76	9-7-1.976	Austria
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS SALES POR ADICION DE ACIDO DEL D-(+)-1-(3-HIDROXIFENIL)-2-AMINOPROPANO.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
HELOPHARM W. PETRIK & CO., KG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Waldstrasse 80-81, 1000 BERLIN 52, Alemania Federal		
(72) INVENTOR (ES)		
Gerd PETRIK, de nacionalidad alemana, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
(74) REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUN 1977

1 De los derivados de la  $\beta$ -feniletilamina es sabi  
do que actúan como hipertensores y al mismo tiempo de mane-  
ra estimulante sobre el sistema nervioso simpático. Los de-  
5 rivados exentos de grupos hidroxilos se caracterizan por su  
acción estimulante y por reprimir la sensación de hambre; po-  
seen la acción de los despabiladores y de inhibidores del -  
apetito. Los derivados dotados de grupos hidroxilos se ca-  
racterizan por elevar la tensión sanguínea, y poseen la ac-  
ción fisiológica de un antihipotónico.

10 Así, por ejemplo, la adrenalina, como representan-  
te especial de este grupo de compuestos en el organismo, se  
forma a partir de noradrenalina mediante metilación del gru-  
po amino del 1-(3,4)-dihidroxifenil-1-hidroxi-2-aminoetano,  
y la eficacia fisiológica comparable de estos compuestos se  
15 debe a que un átomo de carbono del radical etilamino susten-  
ta, tanto un grupo hidroxilo, como también un radical arilo  
hidroxilado en posición m.

Como consecuencia de estos conocimientos ha sido  
20 dado a conocer asimismo que el racemato del 1-(3-hidroxife-  
nil)-2-aminopropano aumenta la presión sanguínea, el volumen  
del pulso y la cantidad de sangre circulante. La acción de  
este racemato conocido consiste en que se libera la noradre-  
nalida de los extremos de los nervios simpáticos, con lo que  
se eleva rápidamente la presión sanguínea, si bien una vez -  
25 vació el depósito de noradrenalina, desciende pronto de nue-  
vo a valores que son tan solo insignificadamente mayores -  
que los valores básicos.

El invento se ha propuesto hallar un compuesto que  
30 permita tratar de tal modo estados hipotónicos de la circula-  
ción, elevando el volumen/minuto, que la acción se inicie más

1 lentamente y, por consiguiente, de manera más cuidadosa, y  
que después de administradas dosis altas, el efecto máximo  
esté limitado por la velocidad enzimática de las reacciones  
consecutivas en el organismo. Dicho con otras palabras, se  
5 pretende que debido a una acción menos brusca y más sosteni-  
da, se reduzca el peligro de una hiperdosificación, y se  
cree un simpatomimético e hipertónico, que posea manifiesta  
acción de depósito.

10 Se ha descubierto que el 1-(3-hidroxifenil)-2-aminopro-  
pano de configuración D, en forma de sal amónica cuaternaria  
tolerable fisiológicamente, en especial de la sal tártrica,  
o sea, como bitartrato, resuelve este problema de manera ex-  
celente.

15 El compuesto de acuerdo con el invento puede ser obte-  
nido de varias maneras. Se puede partir a este respecto del  
racemato, estando eventualmente el grupo hidroxilo protegi-  
do por un grupo protector fácilmente dissociable, y se provo-  
ca una separación a través de la formación de una sal amóni-  
ca cuaternaria con un ácido ópticamente activo. La forma L  
20 que entonces se obtiene como subproducto, puede ser vuelta a  
transformar en el racemato a través de, por ejemplo, la for-  
mación de una oxima, racemato que se somete de nuevo a la se-  
paración.

25 Se puede partir naturalmente también de derivados este-  
reoisómeros que ya se encuentren separados. Siempre que res-  
pecto a los mismos se trate de derivados de la forma D exis-  
te, por ejemplo, la posibilidad de partir de los que presen-  
ten un grupo hidroxilo protegido por un grupo fácilmente di-  
sociable y, eventualmente, grupos en la cadena lateral que  
30 eventualmente puedan formar un anillo heterocíclico, y que de

1 manera fácil pueden ser transformados de modo que se obten-  
ga el compuesto de acuerdo con el invento. Entre ellos figu-  
ran en especial los que bajo la acción del hidrógeno pueden  
5 experimentar una transformación, por consiguiente grupos hi-  
droximetilos y carbonilos esterificados o eterificados, así  
como grupos dissociables por vía hidrogenolítica. Protegien-  
do el grupo amino en la cadena lateral, se puede también in-  
troducir el grupo hidroxilo en el radical arilo en la posi-  
10 ción 3 de la forma D, a través de la formación de sales de  
diazonio. Por otra parte se puede partir también de la forma  
L de un derivado, pudiendo de nuevo estar protegido el grupo  
hidroxilo del radical arilo. Se trata a este respecto de  
compuestos sustituidos en la posición 2, en especial de de-  
15 rivados halogenados y de radicales aromáticos del ácido sul-  
fónico, haciéndose reaccionar con amoniaco concentrado y  
practicándose conforme al mecanismo  $S_{N2}$  una inversión según  
Walden a la forma R. Una serie de estos métodos se ilustran  
a continuación a base de ejemplos de realización.

Ejemplo 1

20 Separación del racemato del DL-1-(3-hidroxifenil)-2-amino-  
propano

0,03 moles (4,53 g) del racemato y 0,03 moles (4,5 g)  
de ácido tártrico L se disuelven, calentando, en 60 ml de me-  
tanol. Después de enfriar la solución hasta temperatura am-  
25 biente, se agregan cristales inyectados del bitartrato de  
forma L. Se deja reposar durante la noche. Después de extraer  
por succión, se lava con 10 ml de metanol enfriado por hie-  
lo. A continuación se vuelve a recrystalizar desde 20 ml de  
metanol. El rendimiento asciende a 4,07 g, lo que correspon-  
30 de al 90,0 % de la teoría con relación a la forma D.

1 Fp = 184-185° C (bajo descomposición).

$$(\alpha)_D^{20} = 28,5^\circ ; c = 2 (H_2O)$$

De las aguas madres se obtienen mediante concentración por evaporación 4,2 g de la forma L, lo que corresponde a 92,9 %  
5 de la teoría con relación a la forma L.

$$Fp = 160-165^\circ C$$

$$(\alpha)_D^{20} = 0,5^\circ ; c = 0,8 (H_2O).$$

La base libre de la forma D se libera del aducto bajo eliminación del ácido tártrico L por medio de bicarbonato sódico,  
10 y se recristaliza desde isopropanol-ligroina.

$$Fp = 152-154^\circ C$$

$$(\alpha)_D^{21} = + 14,9^\circ ; c = 1,3 (\text{metanol}).$$

#### Ejemplo 2

#### Hidrólisis del D-(+)-1-(3-metoxifenil)-2-aminopropano

15 2,42 moles (40 g) del compuesto se disuelven en un tubo-bomba de acero inoxidable de una capacidad de 500 ml de ácido clorhídrico 6n. Hasta la saturación se introduce clorhídrico gaseoso en la solución enfriada por hielo. Seguidamente se caldea durante 2 horas a 130° C al baño de aire. Después de enfriar y expulsar el ácido clorhídrico a temperatura ligeramente aumentada, se encuentra el hidrocloruro del derivado del 3-hidroxifenilo en forma de jarabe amarillento.  
20  $(\alpha)_D^{26} = + 6,9^\circ ; c = 2 (\text{metanol}).$

25 La base libre se libera del hidrocloruro extrayendo una solución butanólica del mismo varias veces con una solución de bicarbonato sódico. Después de recristalizar desde isopropanol-ligroina, asciende el rendimiento de D-(+)-1-(3-hidroxifenil)-2-aminopropano a 33,0 g, lo que corresponde a 90,1 % de la teoría, con relación a la forma D. Fp = 152 a  
30 154° C.  $(\alpha)_D^{21} = + 14,9^\circ ; c = 1,3 (\text{metanol}).$

1

Ejemplo 3

Hidrogenólisis del hidrocioruro de D-1-(3-hidroxifenil)-2-  
amino-3-cloropropano

5

10

15

20

25

30

0,04 moles (10 g) del compuesto se disuelven en 200 ml de agua, y se vierten en un dispositivo de hidrogenación provisto de agitador, embudo cuenta-gotas, y tubo de alimentación de gas. Después de lavar con hidrógeno, se agrega como catalizador de la hidrogenación carbón de paladio, en una cantidad de 10 g de carbón activo con un contenido de 2,0 g de paladio. Después de elevar la temperatura a 60°C, se mantiene la mezcla de la reacción durante la recepción de hidrógeno a un valor pH de 5,3 a 5,6, agregando para ello a gotas una solución de amoníaco 0,2n. Son absorbidos unos 1000 ml de hidrógeno. Una vez que ha dado fin la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador de la mezcla de la reacción mediante filtración, y se concentra la solución por evaporación. La solución se convierte ligeramente alcalina con bicarbonato sódico, y se agregan 0,05 moles (5,6 ml) de benzaldehído. La base de Schiff que precipita se extrae con éter y, empleando 100 ml de ácido clorhídrico 2n, se vuelve a hidrolizar en la amina, formándose al mismo tiempo el compuesto amónico cuaternario hidrocioruro de D-1-(3-hidroxifenil)-2-aminopropano. Con ayuda de bicarbonato sódico se obtiene a partir de él la base libre, que se transforma en la sal amónica cuaternaria del ácido tártrico L. El rendimiento del bitartrato D-1-(3-hidroxifenil)-2-aminopropánico así obtenido asciende a 107,65 g, lo que corresponde a 79,2 % de la teoría.

$$F_p = 183 - 185^{\circ} \text{ C}$$

$$(\alpha)_D^{26} = + 29,5^{\circ}; c = 0,5 (\text{H}_2\text{O}).$$

Ejemplo 4

Hidrogenación del D-(+)-1-(3-hidroxifenil)-2-amino-3-acetoxi-  
propano

0,02 moles (2,58 g) del compuesto, disueltos en 60 ml de metanol, se introducen en un dispositivo de hidrogenación provisto de agitador, embudo cuenta-gotas y tubo de alimentación de gas. Después de lavar con hidrógeno se agrega como catalizador de la hidrogenación carbón de paladio, en una cantidad de 2 g de carbón activo con un contenido de 0,2 g de paladio. Después de elevar la temperatura a 50° C, se hidrogena durante 10 horas bajo una presión de 1,5 kg/cm<sup>2</sup>. Se sigue tratando de la manera conocida, y se transforma en la sal amónica cuaternaria del ácido tártrico L. El rendimiento de bitartrato D-1-(3-hidroxifenil)-2-aminopropánico así obtenido asciende a 6,10 g, lo que corresponde a 80 % de la teoría.

Fp = 183-184° C.

$(\alpha)_D^{20} = + 29,6^\circ$ ; c = 0,5 (H<sub>2</sub>O).

Ejemplo 5

Hidrogenación del D-(+)-1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-amino-  
propano

0,03 moles (3,06 g) del compuesto se disuelven en 70 ml de ácido acético glacial que contiene disueltos 4 % en peso de ácido clorhídrico, y se introducen en un dispositivo de hidrogenación provisto de agitador, embudo cuenta-gotas y tubo de alimentación de gas. Después de lavar con hidrógeno, se agrega en calidad de catalizador de la hidrogenación carbón de paladio, en una cantidad de 3 g con un contenido de 0,3 g de paladio. A una temperatura de 30° C se hidrogena durante 10 horas bajo una presión de 50 kg/cm<sup>2</sup>. Se sigue tra-

1 tando de la manera conocida y se transforma en la sal amónica  
ca cuaternaria del ácido tártrico L. El rendimiento de bi-  
tartrato D-1-(3-hidroxifenil)-2-aminopropánico así obtenido  
asciende a 7,3 g, lo que corresponde a 80 % de la teoría.

5 Fp = 183-185° C.

$(\alpha)_D^{20} = + 29,6^{\circ}; c = 0,5 (H_2O).$

Ejemplo 6

Racemización del L-(-)-1-(3-metoxifenil)-2-aminopropano

0,05 moles (8,25 g) del compuesto se disuelven en 10 ml  
10 de metanol, y se mezclan con un catalizador consistente en  
una solución de 0,6 g de wolframato sódico en 10 ml de agua.  
A esta mezcla se le agregan seguidamente a gotas en el trans-  
curso de 15 minutos, bajo refrigeración por hielo y agitando  
17 g de perhidrol, no ascendiendo la temperatura con ello a  
15 más de 15° C. Para hacer que la reacción resulte lo más cuan-  
titativa posible, se sigue agitando todavía durante 3 horas.  
El producto bruto así obtenido se disuelve en 50 ml. de meta-  
nol, que contiene 5 % de amoniaco, y seguidamente, empleando  
15 níquel Raney, se hidrogena durante 5 horas bajo una presión  
de 60 kg/cm<sup>2</sup> en un autoclave, a una temperatura de 80° C. El  
20 racemato de DL-1-(3-metoxifenil)-2-aminopropano así obtenido  
resulta en una cantidad de 7,5 g, lo que corresponde a 90,80%  
de la teoría. Punto de ebullición = 130-132° C.

A base de ensayos con animales se ha comprobado que pa-  
25 ra producir en conejos una vasoconstricción igual de fuerte,  
la forma D es efectiva con relación a la forma L en una do-  
sis tres veces menor. Con respecto al volumen de la orina y  
a la secreción de iones de sodio en ratas hembras, demuestra  
la forma D, administrada por vía intraperitoneal, ser dos ve-  
30 ces más efectiva que la forma L. A diferencia de la adrenali-

1 na y de la noradrenalina, que originan una fuerte vasoconstricción del riñón, con lo que se limita la función renal, produce el compuesto de acuerdo con el invento una subida de la irrigación sanguínea del riñón.

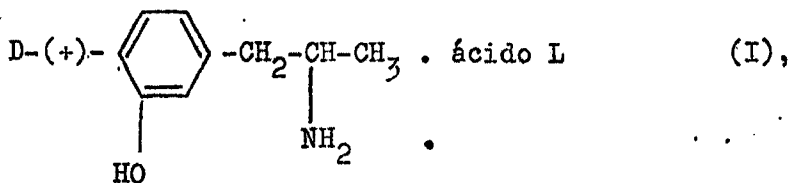
5 Otra ventaja del compuesto de acuerdo con el invento con relación a la adrenalina, que es ineficaz por vía bucal, consiste en que el compuesto conforme al invento no solamente puede ser administrado por vía intraperitoneal, sino que también viene dada una eficacia segura por vía oral, de modo que un paciente afectado de síntomas de hipotensión se puede ayudar a sí mismo de manera eficaz en ataques correspondientes, tomando el compuesto de acuerdo con el invento. El compuesto conforme al invento puede ser empleado para administración oral en forma de tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones y gotas con las adiciones corrientes. También es posible su incorporación a supositorios.

15 Para la administración por vía intravenosa se emplea una dosis de 30 a 50 mg. y para la administración por vía oral, una dosis de 10 a 120 mg.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

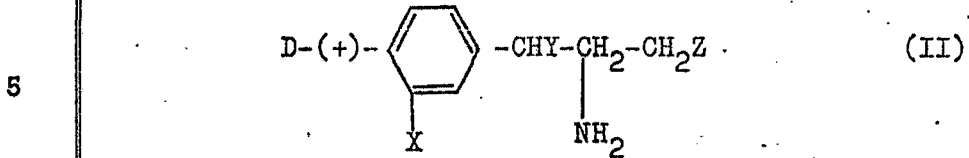
- REIVINDICACIONES -

25 1.- Un procedimiento para preparar nuevassales por adición de ácido del D-(+)-1-(3-hidroxifenil)-2-aminopropano de la formula general I



*McE*

1 preferiblemente del monotartrato L, caracterizado porque se  
somete a hidrogenación o hidrólisis un compuesto de la fór-  
mula general II



o sus clorhidratos, en cuya fórmula X representa OH u OCH<sub>3</sub>,  
Y representa H u OH, y Z representa H, halógeno, preferible-  
mente Cl, u OCOCH<sub>3</sub>, y a continuación se hace reaccionar con  
10 la forma L de un ácido ópticamente activo, preferiblementé  
con ácido tartárico L.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS SALES POR ADICION DE ACI-  
15 DO DEL D-(+)-1-(3-HIDROXIFENIL)-2-AMINOPROPANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de diez páginas meca-  
nografiadas.

Madrid, 20 de Abril de 1.977

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



20

25

30

