

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

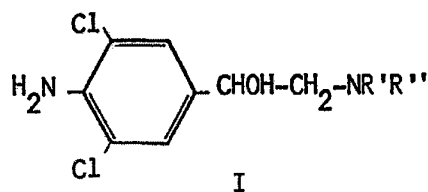
19 ES	21	NUMERO <b>481178</b>	20 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION <b>18-5-79</b>	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07C87/60//A61K31/135</b>	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
44 TITULO DE LA INVENCION <b>"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE AMINOETANOL"</b>		
71 SOLICITANTE (S) <b>FERRER INTERNACIONAL, S.A.</b>		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE <b>Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-</b>		
72 INVENTOR (ES) <b>D. Carlos Ferrer Salat y Dr. Juan Colome Riera</b>		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE <b>PASCUAL CIVANTO CANTO</b>		

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento -  
de obtención de derivados de aminoetanol de fórmula general I:



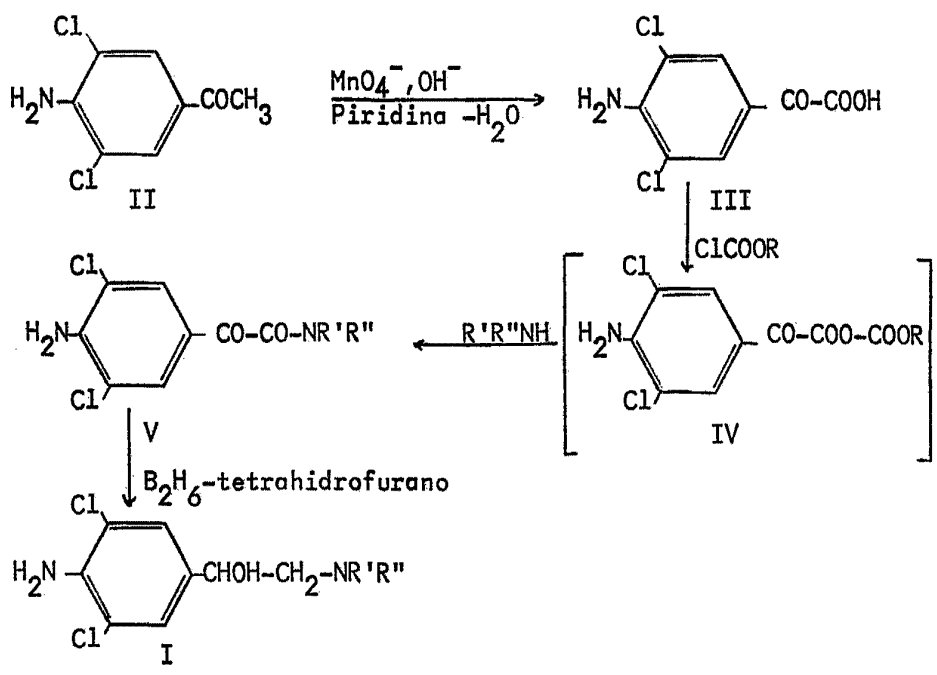
5

donde R' y R'' son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente rami-  
ficado, con la condición de que R' y R'' no son hidrógeno simultá-  
neamente o bien R' y R'' pueden formar conjuntamente con el nitró-  
geno un anillo, preferentemente piperazínico y sus sales de adi-  
ción no tóxicas. Dichos compuestos son útiles en clínica como -  
broncodilatadores, resultando especialmente adecuado el 1-(4-ami-  
no-3,5-diclorofenil)-2-tert-butilaminoetanol (I, R' = H, R'' =  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) (Ia) el cual se administra por vía oral en comprimidos,  
solución, etc. a dosis diarias comprendidas entre 10 y 40 µg/día.

10

15

Los compuestos objeto de la presente invención se preparan  
según el siguiente esquema:



20

25

Si bien la obtención de ácidos fenilgloxílicos, así como sus -  
amidas y derivados aminoetanólicos con sustituyentes amino y ha-  
lógeno en el anillo aromático es relativamente sencilla cuando -  
dicho grupo amino está en posición orto respecto a la cadena, no  
5 ocurre lo mismo cuando se encuentra en posición para. De hecho,  
el ácido 4-amino-3,5-diclorofenilgloxílico (III) no ha sido sin-  
tetizado con anterioridad.

Según dicho esquema, el ácido 4-amino-3,5-diclorofenilglio-  
xílico (III) se obtiene por oxidación controlada de la 4-amino-  
10 3,5-dicloroacetofenona (II) con permanganato en medio alcalino y  
empleando como disolvente una mezcla de piridina y agua. Contro-  
lando la temperatura y el tiempo de reacción se minimizan posi-  
bles productos de oxidación ulterior de II y III como pueden ser  
el ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico o los derivados nitro corres-  
15 pondientes. El rendimiento es alto y el producto resultante es -  
fácilmente purificable por recristalización en benceno.

Empleando cloroformo como disolvente, la reacción del ácido  
III o sus sales con cloroformatos de alquilo (ClCOOR) a tempera-  
turas comprendidas entre  $-15^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  conduce a los anhídridos  
20 mixtos de fórmula general IV, los cuales son estables a esta tem-  
peratura, pudiendo reaccionar con aminas de fórmula general --  
 $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$  en las que, lo mismo que en las estructuras siguientes, -  
 $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  tienen igual significado que en I, obteniéndose de este  
modo las gloxamidas-N-sustituídas de fórmula general V. Los  
25 anhídridos mixtos IV no precisan ser aislados para esta reacción.

Las glioxamidas-N-sustituídas de fórmula general V se reducen con diborano en tetrahidrofurano a reflujo en un único paso de síntesis a los compuestos objeto de la presente invención, los derivados de aminoetanol de fórmula general I.

5 A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen varios ejemplos referidos al posible camino para la obtención de I, según las líneas del procedimiento preconizado industrializable naturalmente empleando cantidades -  
mayores a las expuestas y guardando los criterios adecuados de  
10 proporcionalidad.

EJEMPLO 1: Acido 4-amino-3,5-diclorofenilglioxílico (III)

A una mezcla agitada de 27,0 g de 4-amino-3,5-dicloroaceto-  
fenona en 1,2 litros de piridina y 23,4 g de hidróxido potásico  
85% en 0,65 litros de agua, se añaden 67,8 g de permanganato po-  
15 tásico en 3,3 litros de agua. La temperatura de reacción se man-  
tiene entre 10° y 15°C con un baño de agua-hielo. La adición de  
la solución de permanganato se hace en dos horas; terminada ésta  
se deja 30 minutos más. Se destruye el exceso de permanganato --  
por adición de sulfito sódico, se filtra el bióxido de manganeso,  
20 se lava con agua caliente y el filtrado se acidifica con ácido -  
clorhídrico 12N. Se concentran las aguas a volumen mitad, se ex-  
trae una vez con cloroformo (que se desecha) y repetidamente con  
acetato de etilo; los extractos de acetato de etilo una vez lava-  
dos con solución saturada de cloruro sódico, secados y evaporados  
25 rinden 21,2 g (Rto.: 70%). Recristalizado de benceno se obtienen

18,45 g (Rto.: 60%) de sólido amarillo que corresponden al ácido 4-amino-3,5-diclorofenilglioxílico. P.f. = 178,2-179,5°C. IR =  $\nu_{\text{CO}} = 1705$  y  $1670 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 2: N-tert-butil-4-amino-3,5-diclorofenilglioxamida (Va)

5 A una suspensión agitada de 14,04 g de ácido 4-amino-3,5-diclorofenilglioxílico (III) en 250 ml de cloroformo seco se añaden 11,12 g de tri-n-butilamina. La disolución resultante se enfría en baño de etanol-nieve carbónica a temperatura comprendida entre -15° y -20°C y se añaden 5,26 g de tert-butilamina en 25 ml de  
10 cloroformo y se mantiene 20 hr a -5°C. Se separa por filtración el material insoluble y la disolución clorofórmica se lava con disolución de carbonato sódico y agua. Por concentración se obtiene un residuo sólido cuyo peso es 9,25 g (Rto.: 54%). Recristalizado de isopropanol se obtienen 6,0 g de sólido blanquecino que  
15 corresponden a la N-tert-butil-4-amino-3,5-diclorofenilglioxamida. P.f.: 166-167°C. IR (BrK):  $\nu_{\text{CO}} = 1665$  y  $1650 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}_2} = 3500$  y  $3380 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3320 \text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\tau = 1,62$  (s, 2H), 2,95 (ancha, 1H), 4,90 (ancha, 2H) y 8,57 (s, 9H).

N-isopropil-4-amino-3,5-diclorofenilglioxamida (Vb)

20 Utilizando isopropilamina y operando como se describe en el caso anterior, se obtiene 80% de material crudo que por recristalización repetida de isopropanol da cristales blancos que corresponden a la N-isopropil-4-amino-3,5-diclorofenilglioxamida. P.f.: 162-163°C. IR (BrK):  $\nu_{\text{CO}} = 1670$  y  $1645 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}_2} = 3500$  y  $3390 \text{ cm}^{-1}$ ;  
25  $\nu_{\text{NH}} = 3310 \text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\tau = 1,69$  (s, 2H), 3,0 (ancha, 1H),

4,90 (ancha, 2H), 5,99 (m, 1H) y 8,75 (d, 6H).

1-metil-4(4'-amino-3',5'-diclorofenilgloxil)piperazina (Vc)

Utilizando 1-metil-piperazina y operando como en los casos anteriores, se obtiene 70% de material crudo que por recristalización repetida de isopropanol da cristales blancos que corresponden a la 1-metil-4(4'-amino-3',5'-diclorofenilgloxil)piperazina. P.f.: 230°C. IR (BrK):  $\nu_{\text{CO}} = 1660$  y  $1635 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}_2} = 3430$  y  $3340 \text{ cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\tau = 2,17$  (s, 2H), 4,80 (ancha, 2H), 6,22 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 7,50 (m, 4H) y 7,68 (s, 3H).

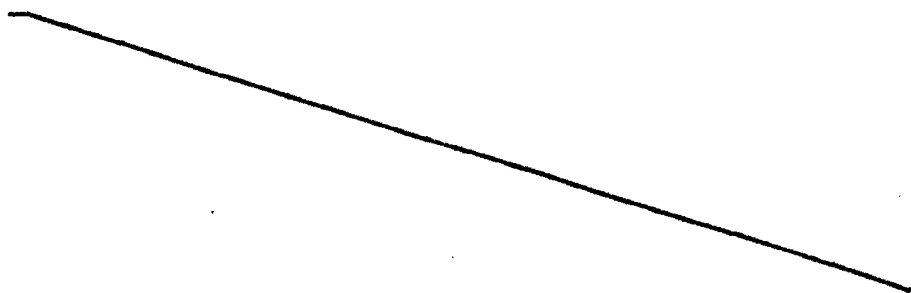
10 EJEMPLO 3: 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-tert-butilaminoetanol(Ia)

A 50 ml de disolución 1M de diborano en tetrahydrofurano - (50 mmols) enfriada a 0°C, se adicionan con agitación 1,44 g de N-tert-butil-3,5-diclorofenilgloxamida (Va) (5mmols) en 10 ml de tetrahydrofurano en el transcurso de 10 minutos. A continuación se refluje 12 hr, se deja en reposo una noche y se añaden - lentamente 50 ml de ácido clorhídrico 3N bajo enfriamiento. Se - evapora el tetrahydrofurano en vacío, se neutraliza la base acuosa con disolución saturada de bicarbonato sódico, se filtra el - insoluble (que se desecha) y las aguas se concentran a un volumen de aproximadamente 20 ml con lo que se separa sólido blanco. Este se lleva a disolución por adición de 20 ml de etilenglicol y 10 ml de ácido clorhídrico 3N y se agita a temperatura ambiente 1,5 hr. Se concentra a sequedad en vacío, se toma en disolución de bicarbonato y se extrae repetidamente con acetato de etilo. Por concentración se obtienen 1,4 g que se cromatografían a través de sili-

ca-gel eluyendo con cloroformo: metanol (9:1) y (8:2), separándose 70% de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-tert-butilaminoetanol. RMN ( $d_6$ -DMSO) $\tau$  = 2,93 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,73 (t, 1H), 7,0 (ancha, 1H), 7,60 (d, 2H) y 9,12 (s, 9H). Su clorhidrato se forma por disolución en isopropanol y adición, bajo enfriamiento, - de disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol hasta pH=6. P.f. 177-178°C.

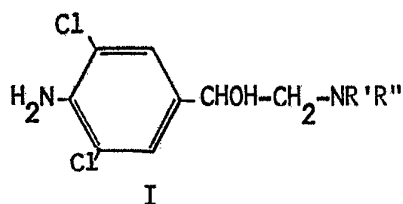
Similarmente, desde la N-isopropil-4-amino-3,5-diclorofenilgloxamida (Vb) y la 1-metil-4(4'-amino-3',5'-diclorofenilgloxil) piperazina (Vc) se preparan, respectivamente, el 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-isopropilaminoetanol (Ib), clorhidrato con P.f.: 192°C y la 1-metil-4-[2-(4'-amino-3',5'-fenil)-2-hidroxietyl] piperazina (Ic), diclorhidrato con P.f.: 184°C.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.



## REIVINDICACIONES

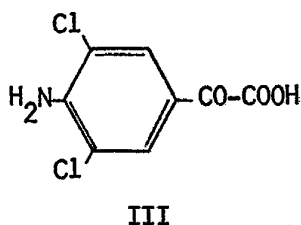
1ª) - Procedimiento de obtención de derivados de aminoetanol de fórmula general I:



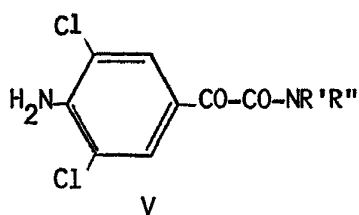
10 donde R' y R'' son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente ramificado, con la condición de que R' y R'' no son hidrógeno simultáneamente o bien R' y R'' pueden formar conjuntamente con el nitrógeno un anillo, preferentemente piperazínico y sus sales de adición no tóxicas, caracterizado por hacer reaccionar 4-amino-3,5-

15 dicloroacetofenona en medio básico con un permanganato alcalino en exceso, empleando como disolvente piridina-agua a una temperatura comprendida entre 10° y 15°C, destruyéndose el exceso de permanganato por adición de sulfito sódico, filtración del bióxido de manganeso formado, lavado del mismo con agua caliente y acidificando el filtrado con un ácido mineral, concentración y extrac-

20 ción, preferentemente con acetato de etilo, seguido de lavado de los extractos con solución saturada de cloruro sódico, secado de los mismos, evaporación y recristalización del residuo con lo que se obtiene el compuesto de fórmula III:



el cual se hace reaccionar a temperatura comprendida entre  $-15^{\circ}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  con un cloroformiato de alquilo, tal como el cloroformiato de etilo, en medio clorofórmico y la presencia de una base orgánica, preferentemente la tri-n-butilamina y ulterior reacción con la amina de fórmula  $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$  a una temperatura óptima de  $-5^{\circ}\text{C}$ , seguido de filtración del material insoluble, lavado de la disolución con una base, preferentemente una solución acuosa de carbonato sódico y después agua, concentración hasta sequedad y recristalización del residuo, con lo que se obtiene el compuesto de fórmula V:



donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  tienen igual significado que en I, el cual se hace reaccionar con diborano en tetrahidrofurano a reflujo, seguido de ulterior acidificación con un ácido mineral, evaporación del tetrahidrofurano, neutralización de la fase acuosa con una base, preferentemente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, filtración del material insoluble, concentración del filtrado y separación del sólido que por disolución en un medio adecuado, preferentemente etilenglicol acidificado con un ácido mineral, concentración a sequedad, disolución en una solución de bicarbonato sódico, extracción, preferentemente con acetato de etilo, concentración y purificación, resultando conveniente efectuarla por cromatografía de columna y por fin acidificación en un medio

alcohólico, preferentemente isopropanol, si se desea obtener en forma de sales de adición.

2ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE AMINOETANOL.

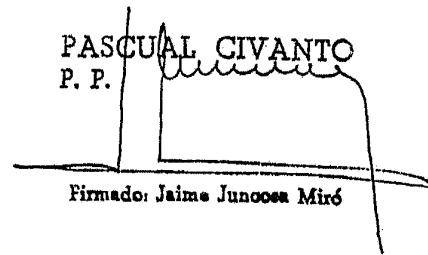
5

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

18 MAYO 1979

10

PASCUAL CIVANTO  
P. P.



Firmado: Jaime Juncoza Miró

15

20

25