



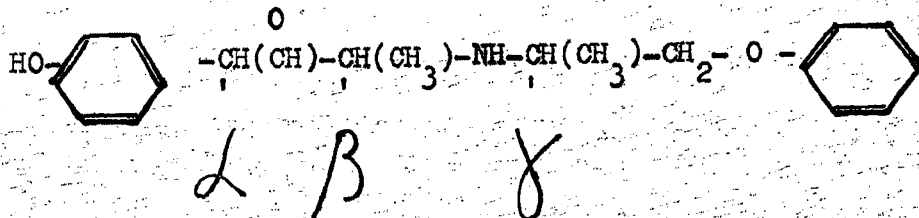
63889

MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad -
 holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, ---
 Holanda, por:

"METODO DE PRODUCCION DE ARALQUIL AMINAS SUSTITUIDAS OP-
 TICAMENTE ACTIVAS O SALES DE LAS MISMAS"

Es sabido que el compuesto 1-(4-hidroxi-fenil)-2-
 (1-metil-2-fenoxietilamino)propanol de la fórmula I



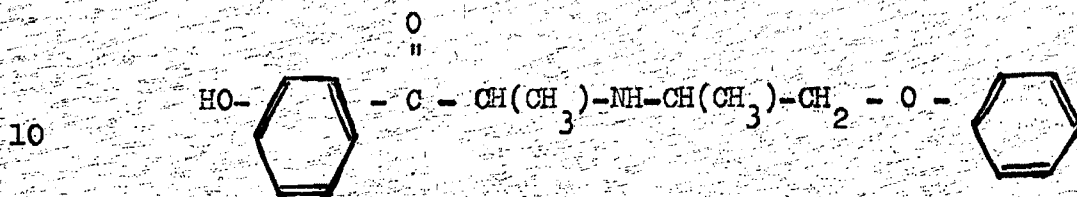
posee interesantes propiedades farmacológicas.

10 De este compuesto que tiene tres átomos de carbono

263889

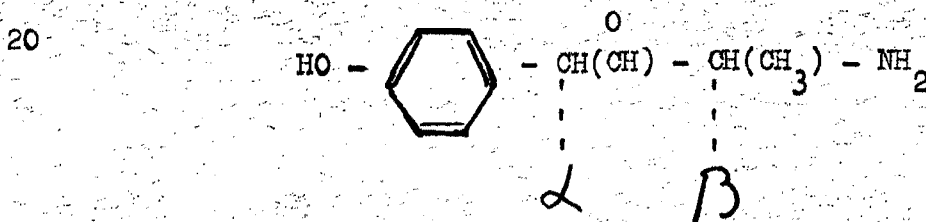


5 asimétricos designados α , β y γ en la fórmula, son conocidos cuatro racematos que se ha encontrado poseen actividades farmacológicas diferentes. El racemato con las propiedades vasodilatadoras más intensas es obtenido por la reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica, por ejemplo con ayuda de un catalizador Pd/C, de la cetona de la fórmula VI



15 o el eter bencílico de la misma, reducción que se realiza estereo-selectivamente, y subsiguiente separación del racemato que, en la forma del clorhidrato, es el menos soluble en agua.

También se obtienen compuestos de la fórmula I por alquilación reductora con fenoxi-acetona de un compuesto de la fórmula II



25 Si el material de partida usado es el compuesto de la fórmula II en que la configuración de los átomos de carbono α y β en relación uno con el otro, corresponde a la de la efedrina normal que se ha encontrado que tiene la configuración eritro, se obtiene una mezcla de dos racematos de la fórmula I. Análogamente a la efedrina, la configuración eritro es atribuida también a estos racema

30

263889



5 tos. Se ha encontrado que uno de estos dos racematos es idéntico con el racemato precedentemente mencionado con el efecto vasodilatador más intenso. Este racemato de la fórmula I ha sido ampliamente usado en medicina. Esta -- substancia es usada exitosamente en el tratamiento de las perturbaciones en la circulación de la sangre en el sistema periférico y vascular cerebral, pero también en el tratamiento de los desordenes de la contractilidad del -- útero.

10 También es sabido que existe una variedad de tipos de enfermedades vasculares que se distinguen por la naturaleza del desorden, la localización de la enfermedad y la etapa de su desarrollo. Cuando se tratan estos tipos y etapas de enfermedades vasculares, frecuentemente es -- deseable mejorar la circulación de los músculos mante--- niendo simultáneamente la presión sanguínea a un nivel -- adecuado. En otro caso, puede ser mejorada la circula--- ción cutánea.

20 Experimentos clínicos han mostrado que el racemato de la fórmula I precedentemente mencionado, mejora tanto la circulación cutánea como la muscular. Además, el efecto sobre la presión de la sangre de este racemato, en do sis terapéuticas, es pequeño dado que durante la acción vasodilatadora de este racemato se produce una acción que corrige la presión de la sangre. Sin embargo, para una -- pluralidad de indicaciones, es deseable producir una acción vasodilatadora más localizada mientras que es de im portancia especial que sea aumentada ya sea la circula--- ción muscular o la circulación cutánea.

30 Se ha encontrado ahora que las propiedades farmaco



263889

lógicas del racemato están sorprendentemente distribuidas sobre las dos antípodas ópticas - que aún no han sido descripta - de una manera tal que cada uno de estos nuevos compuestos es un remedio muy importante adaptado para uso especial en una pluralidad de casos en que no se desea la combinación de las acciones de ambos, combinación que fué encontrada con respecto al racemato.

Se ha encontrado que el compuesto dextrogiro es substancialmente responsable de la acción del racemato sobre los vasos sanguíneos en los músculos, mientras que el compuesto levogiro realiza la acción dilatadora sobre los vasos cutáneos.

Además, el compuesto dextrogiro no tiene ningún efecto sobre la presión normal de la sangre, aún en dosis muy altas. Por lo tanto este compuesto dextrogiro es particularmente importante para el tratamiento de aquellas enfermedades vasculares en que la causa del desorden en la circulación está localizada en los vasos musculares, por ejemplo, en la embolia arterial, trombosis, y enfermedad de Burger. También para el tratamiento de desordenes circulatorios cerebrales, por ejemplo los debidos a la arterioesclerosis, este compuesto dextrogiro es particularmente útil.

Además se encontró que la relajación uterina muy importante del racemato debe ser atribuida enteramente a esta antípoda +. Esta antípoda + cuando es usada en dosis iguales, no solamente tiene dos veces el efecto del racemato, sino que este compuesto tampoco tiene una acción reductora sobre la presión sanguínea ni tiene la acción de taquicardia correlativa reflejada debida al racemato.



mato. Consecuentemente, este nuevo compuesto puede ser usado en dosis comparativamente grandes aún en perturbaciones serias en la contractilidad del útero.

5 El compuesto levogiro a causa de su acción intensa y altamente específica sobre el sistema vascular cutáneo es particularmente adecuado para el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas en que es deseable dilatar especialmente los vasos cutáneos, por ejemplo en la enfermedad de Raynaud y en los sabañones.

10 Además, el efecto reductor de la presión sanguínea de este compuesto no solamente es dos veces el del racemato, sino que este efecto es también de una duración mucho más larga. Además, la única influencia de este compuesto sobre la frecuencia cardíaca es la taquicardia -- que ocurre como un reflejo de la reducción de la presión sanguínea, mientras que la taquicardia sistémica producida, aunque sea solamente en grado ligero, por el racemato está completamente ausente cuando se usa esta antípoda.

20 Por lo tanto, este compuesto, en contraposición al racemato puede ser usado exitosamente como un hipotensor de acción prolongada en el tratamiento de la hipertensión. Este nuevo remedio puede ser usado en dosis de 1 a 10 mgrs. entre 3 a 4 veces por día.

25 Queda un número de indicaciones en que parece deseable la combinación de los efectos de las dos antípodas ópticas. Aunque en muchos de estos casos puede ser usada la combinación dada por el racemato, la presente invención hace posible administrar los dos remedios en relaciones de mezcla diferentes que la que está presente

30

263889



en el racemato, en dependencia de la naturaleza y la etapa de la enfermedad.

5 Existe otra posibilidad de caracterizar y distinguir los efectos farmacológicos de las dos antípodas. Es uso corriente clasificar los efectos de los derivados de la adrenalina, que incluyen el racemato y las dos antípodas ópticas de la fórmula I, en dos grandes grupos. Un grupo es producido por interacción con los receptores alfa y el otro por interacción con los receptores beta. Esta interacción puede ser un estímulo o una obstrucción.

10 Se ha encontrado que ambos tipos de efectos, es decir — una obstrucción de los receptores alfa (alfalítico) y un estímulo de los receptores beta (betamimético) deben ser atribuidos al racemato de la fórmula I. Sorprendentemente, experimentos adecuados han mostrado que la antípoda — tiene la acción alfalítica y la antípoda + la acción — betamimética.

15 Es sabido que las antípodas ópticas de los derivados de la adrenalina pueden diferir en sus acciones, pero tal separación aguda en alfalítica y betamimética no ha sido observada hasta ahora.

20 Las dos antípodas ópticas de acuerdo con la invención pueden ser producidas por métodos conocidos para la producción de compuestos ópticamente activos.

25 Por ejemplo el racemato puede ser hecho reaccionar con un compuesto ópticamente activo para formar dos diastereoisómeros ópticamente activos que son separados por cristalización selectiva y subsecuente descomposición.

30 Preferentemente el racemato de la base es hecho — reaccionar con un ácido ópticamente activo, siendo áci—

263889



5 dos particularmente adecuados el ácido tartárico, ácido mandélico, ácido alcanfor-sulfónico, ácido alcanfórico, ácido bromoalcanfórico, ácido málico, ácido metoxi-acético, benzoilalanina o ácido quínico. Resultados muy satisfactorios pueden ser obtenidos con ayuda de ácido mandélico ópticamente activo. La reacción puede ser llevada a la práctica haciendo reaccionar cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente adecuado y separando luego los dos diastereoisómeros por cristalización fraccional.

10 Un método que probó ser particularmente útil es aquel en que la base es disuelta en un solvente en que la sal de la base y el ácido ópticamente activo son poco solubles y el racemato se disuelve fácilmente, ya sea como base libre o como sal fácilmente soluble, añadiéndose media molécula de ácido ópticamente activo por molécula de racemato. El diastereoisómero menos soluble se separa por cristalización primero. Cuando éste ha sido separado, el filtrado es tratado con la otra antípoda del ácido o una sal de la misma, separándose ahora por cristalización la sal producida con la otra antípoda de la base. Solventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, por ejemplo dietileter o tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno o tolueno, cetonas alifáticas, por ejemplo acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, o mezclas de los mismos.

25
30 Resultados muy buenos se obtuvieron si la base era disuelta junto con la mitad de la cantidad equivalente -

263889



de ácido ópticamente activo en etanol o isopropanol y reduciendo subsecuentemente la solubilidad de la sal ópticamente activa por adición de dietileter.

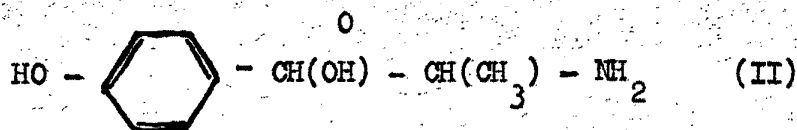
Se comprobó que una dificultad particular en la resolución de este racemato se debe al hecho que también -
 5 cristaliza fácilmente un compuesto del racemato y el ácido ópticamente activo. Solamente después que ha sido obtenido el material de inoculación ópticamente activo mediante una de las síntesis precedentemente descritas, -
 10 la resolución del racemato en las sales diastereoisoméricas podrá ser satisfactoriamente realizada con la ayuda de este material.

Como alternativa, las dos antípodas ópticas de acuerdo con la invención pueden ser producidas por síntesis de compuestos ópticamente activos.

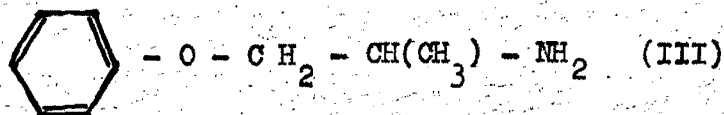
Para estas síntesis son adecuados una pluralidad de compuestos ópticamente activos.

Se puede partir de antípodas de:

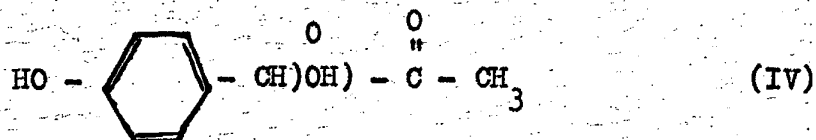
1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropanol



1-metil-2-fenoxietilamina



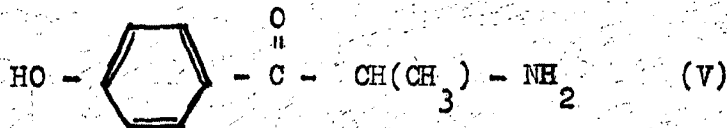
1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propanona-2



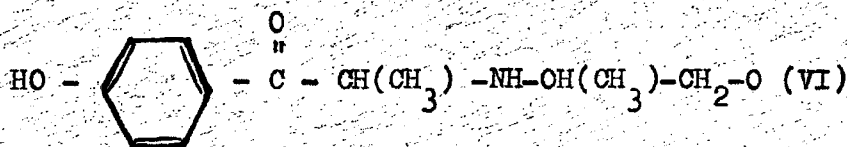
263889 29



4'-hidroxi-2-aminopropiofenona

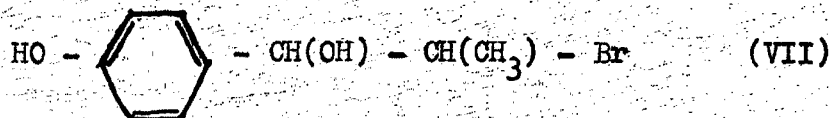


5 4'-hidroxi-2-(1-metil-2-fenoxietilamino)propiofenona



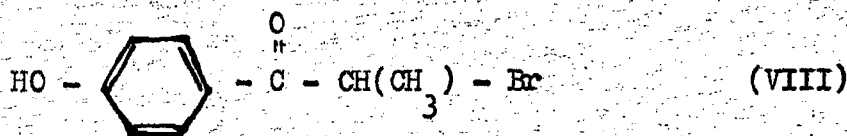
1-(4-hidroxifenil)-2-bromopropanol-1

10



4'-benciloxi-2-bromopropiofenona

15



o de derivados, por ejemplo eteres, esterres y/o sales de estos compuestos. Las antípodas ópticas de los compuestos de la fórmula II a VI son particularmente adecuadas.

20

Estos compuestos ópticamente activos son nuevos y no han sido descriptos en la literatura hasta ahora. No solamente son importantes como productos intermedarios en la síntesis de compuestos ópticamente activos de la fórmula I, sino que ellos también tienen por sí mismos valiosas propiedades farmacológicas, de modo que estas nuevas substancias y sus sales de adición de ácidos no tóxicos son interesantes desde el punto de vista terapéutico.

25

30

Estos productos intermedios ópticamente activos pueden ser preparados nuevamente de la manera precedente

263889



mente descripta por resolución de un racemato correspondiente. Por la resolución de los racematos de las bases, son preparadas preferentemente las sales diastereoisoméricas con un ácido ópticamente activo, por ejemplo uno de los ácidos mencionados. Como alternativa, pueden ser preparadas bases diastereoisoméricas de Schiff con ayuda de compuestos ceto ópticamente activos. Por resolución de los alcoholes, pueden ser preparados esteres diastereoisoméricos, por ejemplo con ayuda de ácidos ópticamente activos. Como otra alternativa, varios de estos productos intermediarios pueden ser preparados por síntesis partiendo de compuestos ópticamente activos.

El compuesto de la fórmula II puede tener cuatro estereoisómeros ópticamente activos dos de los cuales tienen la configuración eritro y dos la configuración treo. Ambos racematos han sido descriptos en la literatura.

Para la producción de las dos antípodas ópticamente activas del racemato de la fórmula I de acuerdo con la invención, se utilizan antípodas ópticamente activas del racemato eritro de la fórmula II.

Estos materiales de partida pueden ser obtenidos por resolución del racemato eritro de la fórmula II en sus antípodas ópticamente activas con ayuda de un ácido ópticamente activo. Resultados muy buenos se obtuvieron con la cristalización selectiva de las sales de la base con ácido tartárico y con ácido mandélico ópticamente activos. Puede suponerse que la dirección de rotación de los compuestos ópticamente activos de la fórmula II no es influenciada por el grupo OH fenólico o por la presen



263889

5 cia o ausencia de un substituyente metilo en el átomo de nitrógeno, de modo que las configuraciones de las antípodas levo y dextrogiras del compuesto eritro de la fórmula II debe ser la misma que las configuraciones conocidas de la efedrina levo y dextrogira normal, respectivamente.

10 Las antípodas ópticamente activas del racemato eritro de la fórmula II pueden ser preparadas también por síntesis de compuestos ópticamente activos. Se puede partir de una de las dos antípodas ópticas del cetol de la fórmula IV o de un eter, por ejemplo el bencileter del mismo. Por aminación reductora, por ejemplo por hidratación de una solución del isomero ópticamente activo del cetol en amoniaco alcohólico bajo la acción de un catalizador de níquel de Raney, es obtenido substancialmente -

15 uno de los isomeros de la fórmula II, dado que esta reducción procede estereo-selectivamente. Como alternativa, se puede partir de uno de los isómeros ópticamente activos del bromuro de la fórmula VII reemplazando el bromo

20 por un grupo NH_2 , por ejemplo por acción de un exceso de amoniaco. Resultados muy buenos se obtienen cuando son reducidos los isómeros ópticamente activos de la cetona de la fórmula V o de un eter, por ejemplo un bencileter de la misma.

25 Tanto cuando esta reducción es realizada con un hidruro metálico, por ejemplo NaBH_4 , como cuando esta reducción es realizada con hidrógeno, por ejemplo por hidratación bajo la acción de un catalizador de paladio, -

30 la reacción se realiza estereo-selectivamente de modo que partiendo de una cetona ópticamente activa siempre -



5 3 3 8 9

se obtiene una de las antípodas de la forma eritro de la fórmula II.

5 El compuesto ópticamente activo de la fórmula III también puede ser obtenido de la manera usual por resolución del racemato.

10 A fin de evitar dificultades en la cristalización de las sales diastereoisoméricas, preferentemente se usa el método en que la base racémica es tratada primero con una mitad de la cantidad equivalente de ácido ópticamente activo. Particularmente la sal de ácido d-alcanfor-sulfónico y la sal de ácido d-mandélico de la forma levogira y la sal de ácido l-mandélico de la forma dextrogira probaron ser cristalizables de manera particularmente rápida a partir de alcoholes alifáticos inferiores o mezclas de estos alcoholes y un eter.

15

20 Los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula III también pueden ser obtenidos por síntesis de compuestos ópticamente activos, por ejemplo partiendo de serina ópticamente activa en que el grupo carboxilo es convertido en un grupo metilo y el grupo hidroxilo del amino-alcohol ópticamente activo es esterificado con fenol.

25 Además se pueda partir de alanina ópticamente activa, siendo reemplazado el grupo carboxilo por un grupo fenoxi-metilo por medio de una pluralidad de síntesis conocidas. Por ejemplo l-alanina es reducida primero para formar el correspondiente alcohol, entonces la función amina puede ser protegida, por ejemplo por acetilación, después de lo cual el grupo hidroxilo es reemplazado por el grupo fenoxi ya sea por esterificación directa o convirtiendo primero el alcohol, por ejemplo en un halógeno

30



203889

25

y haciendo reaccionar este último con un fenolato alcali
no.

5 Los compuestos ópticamente activos de la fórmula -
IV pueden ser preparados no solamente mediante la prece-
dentemente mencionada resolución de los racematos por me-
dio de esterificación con un ácido ópticamente activo, -
sino también por reacción del grupo ceto del racemato --
con un compuesto ópticamente activo para formar una mez-
cla diastereoisomérica que es separada por cristaliza-
10 ción y luego descompuesta. Por ejemplo la cetona puede -
ser hecha reaccionar con una semi-carbamida ópticamente
activa. Como alternativa la cetona puede ser convertida
en una hidrazina, por ejemplo por reacción con una sal -
del reactivo de Girard con un ácido ópticamente activo, -
15 por ejemplo la sal de ácido d-alcanfor-sulfónico de tri-
metilamino-aceto-hidrazina. La antípoda óptica levogira
del compuesto de la fórmula IV también puede ser prepara-
da por síntesis bioquímica por conversión de p-hidroxi-
benzaldehida en una solución de azúcar en fermentación.

20 Los compuestos ópticamente activos de la fórmula V
son preparados ya sea por descomposición del racemato de
una de las maneras usuales, por ejemplo por cristaliza-
ción selectiva de las sales diastereoisoméricas con un á
cido ópticamente activo, o por síntesis partiendo de un
25 compuesto ópticamente activo, por ejemplo por reacción -
de un derivado de alanina ópticamente activa con fenol.
Por ejemplo, el cloruro de benzoil-alanina es hecho reac-
cionar con fenol bajo la acción de un catalizador, por -
ejemplo cloruro de aluminio, siendo luego separado el --
30 grupo benzoilo por hidrólisis ácida.

263889



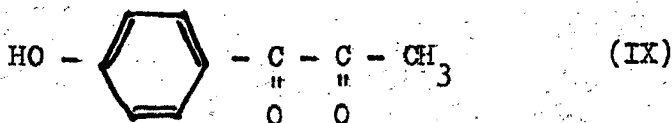
Existen cuatro isómeros ópticamente activos posibles de la fórmula VI. Los dos racematos pueden ser separados uno del otro por cristalización selectiva, ya sea directamente o, por ejemplo, por cristalización selectiva de la mezcla de dos compuestos benzoiloxi.

A fin de producir los isómeros ópticamente activos de la fórmula I de acuerdo con la invención, se parte del racemato que durante la reducción da el racemato eritro de la fórmula I y que anteriormente ha sido descrito en la presente como el de mayor actividad farmacológica. Este racemato puede ser separado en sus antípodas ópticas por cristalización selectiva de un compuesto diastereoisomérico obtenido por reacción de la base con un compuesto ópticamente activo, por ejemplo, un ácido ópticamente activo, por ejemplo uno de los ácidos ópticamente activos precedentemente mencionados.

Como alternativa estas dos antípodas ópticas pueden ser obtenidas por síntesis de los compuestos activos.

Por ejemplo, una de las dos antípodas ópticas de la aminocetona de la fórmula V o del compuesto benzoiloxi de la misma puede ser convertido de la manera conocida en una mezcla de diastereoisómeros de la fórmula VI, mezcla que puede ser resuelta por cristalización selectiva. Como alternativa, se puede partir de una de las antípodas ópticas de la fórmula III que es convertida de una manera adecuada en una mezcla de diastereoisómeros de la fórmula VI. Así, la amina ópticamente activa de la fórmula III puede ser hecha reaccionar con una cetona de la fórmula IX

263889

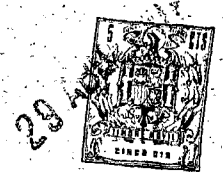


5 bajo condiciones reductoras, por ejemplo en una solución alcohólica con hidrógeno y un catalizador de Pd, hasta que es absorbida la cantidad correcta de hidrógeno.

10 Como otra alternativa, la amina ópticamente activa de la fórmula III puede ser hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII. Partiendo del compuesto racémico de la fórmula VIII, es nuevamente obtenida una mezcla de diastereoisómeros que puede ser resulta por cristalización selectiva.

15 Para la síntesis de los dos isómeros ópticos del racemato de la fórmula I descrita precedentemente, pueden usarse no solamente las antípodas ópticas de los compuestos de las fórmulas II a VIII sino también mezclas diastereoisoméricas de algunos de estos compuestos. Una pluralidad de los métodos mediante los cuales pueden ser producidos los compuestos de acuerdo con la invención --
20 partiendo de dichos materiales de partida serán descritos a continuación. También se describirá un método para determinar la configuración de los compuestos producidos de diferentes maneras.

25 Se puede partir de una mezcla diastereoisomérica de compuestos de la fórmula VI que puede ser obtenida haciendo reaccionar una de las dos antípodas ópticas de la fórmula III con un compuesto racémico de la fórmula VIII. Por reducción de esta mezcla diastereoisomérica, reducción que se realiza estereo-selectivamente, es producida
30 una mezcla diastereoisomérica de la fórmula I que puede



5 ser descompuesta por cristalización selectiva. Por ejemplo si se parte del compuesto dextrogiro de la fórmula - III, es obtenida una mezcla en que está determinada la configuración del átomo de carbono γ mientras que con respecto a las configuraciones de los dos átomos de carbono α y β solo es seguro que tienen la configuración - eritro uno con respecto al otro. Uno de los dos diastereoisómeros es una de las antípodas ópticas del racemato descrito en la fórmula I, como puede comprobarse por --
10 una comparación de los puntos de fusión y de la rotación y determinando los puntos de fusión mixtos. Partiendo de la antípoda levogira de la fórmula III se puede producir la otra antípoda del racemato de la fórmula I.

15 Una síntesis diferente de los isómeros ópticamente activos del racemato de la fórmula I es aquella en que se parte de antípodas ópticas separadas del racemato eritro de la fórmula II, que son hechos reaccionar, por -- ejemplo con fenoxiacetona o con 1-fenoxi-2-bromopropano.

20 En la reacción con fenoxi-acetona, que puede ser realizada en una solución alcohólica con hidrógeno y un catalizador de Pt, es producida una mezcla de diastereoisómeros que puede ser resuelta por cristalización selectiva.

25 Cuando se parte de una de las antípodas ópticas -- del racemato eritro de la fórmula II, se obtiene una mezcla diastereoisomérica en que es conocida la configuración de los átomos de carbono α y β . Uno de los dos diastereoisómeros es idéntico a una de las antípodas ópticas del deseado racemato eritro de la fórmula I. Se ha
30 encontrado ahora que el isómero dextrogiro de la fórmula

263889



I es obtenido tanto cuando se parte de fenoxi-isopropila-
mina dextrogira como cuando se parte de la amina levogi-
ra de la fórmula II, y que el isómero levogiro es obteni-
do partiendo de la amina levogira de la fórmula II.

5. Así son determinadas las configuraciones de los —
dos nuevos compuestos ópticamente activos de acuerdo con
la invención. En el isómero dextrogiro la configuración
de los átomos de carbono α y β corresponde con la de
la efedrina levogira normal, mientras que la configura-
10 ción del átomo de carbono γ corresponde a la de la l-me-
til-2-fenoxietilamina dextrogira. Similarmente, en el —
isómero levogiro, la configuración de los átomos de car-
bono α y β corresponde a la de la efedrina dextrogira -
normal y la del átomo de carbono γ a la de l-metil-2-fe-
15 noxi-etilamina levogira.

Los compuestos de acuerdo con la invención también
pueden ser producidos partiendo de un cetol de la fórmu-
la IV o un derivado del mismo. Por ejemplo, una de las -
antípodas ópticas de este cetol es hecha reaccionar bajo
20 condiciones reductoras con una amina de la fórmula III,-
ya sea con el racemato del mismo, siendo resuelta por —
cristalización selectiva la mezcla diastereoisomérica re-
sultante, o con una de las dos antipodas ópticas de esta
amina. Así, por ejemplo, por reacción del cetol levogiro
25 en una solución alcohólica bajo hidrógeno con ayuda de -
un catalizador de Pt con la amina dextrogira o una sal -
de la misma por ejemplo el acetato, se obtiene la antipo-
da dextrogira del racemato eritro de la fórmula I des-
cripta en la parte inicial.

30 Además se puede partir de una de las antipodas óp-



5 ticas de la amina de la fórmula III, haciendo reaccionar esta amina o una sal de la misma bajo condiciones reductoras con una dicetona de la fórmula IX o un derivado de la misma, por ejemplo el bencileter, siguiéndose la reacción hasta que son reducidas tanto la función ceto como la función amina de la base de Schiff intermedia formada. La reducción de la función ceto se realiza estereoselectivamente de modo que se obtienen dos compuestos eritrodiastereoisoméricos ópticamente activos de la fórmula I que son separados uno del otro por cristalización selectiva.

10 Cuando se parte de una de las dos antípodas ópticas de la amina de la fórmula V o un derivado de la misma, -- por ejemplo una sal y/o un eter, por ejemplo el bincileter, o un ester por ejemplo el ester de ácido toluen-sulfónico del mismo, puede obtenerse una mezcla diastereoisomérica de compuestos eritro de la fórmula I, haciéndola reaccionar bajo condiciones reductoras con fenoxiacetona, después de lo cual el grupo eter o ester puede ser convertido en un grupo hidroxilo libre por hidrogenólisis o hidrólisis.

15 Además, los compuestos ópticamente activos de acuerdo con la invención también pueden ser preparados -- por reducción de cetonas ópticamente activas de la fórmula VI o esteres o eteres de las mismas, por ejemplo los tolilesteres o los bencilesteres. Obviamente, hay muchas otras posibilidades de realizar la síntesis de los compuestos ópticamente activos de acuerdo con la invención, por ejemplo síntesis que parten de compuestos ópticamente activos de las fórmulas VII y VIII o derivados de los



203531

mismos.

La actividad farmacológica de las dos antípodas -- del racemato eritro de la fórmula I descrito en la parte inicial, fue determinada de la manera siguiente:

5 La acción utero-espasmolítica fué determinada "in vitro" sobre el útero aislado de una rata, usándose pituitrina y acetilcolina como espasmógenos. En estos experimentos se encontró que la actividad de los compuestos dextrogiros es al menos 50 veces la de los compuestos le-
10 vogiros y dos veces la del racemato.

En pruebas en vivo, que fueron realizadas con ratas hembras bajo narcosis nembutal, estando el útero suspendido en parafina, la administración intravenosa de soluciones de los compuestos mostró una protección mucho -
15 mayor con respecto a los efectos de la pituitrina, que igualmente era administrada intravenosamente, para el compuesto dextrogiro que para el levogiro. Investigaciones respecto a la acción espasmolítica "in vitro" con ayuda de la preparación dilatadora de vasos aislada y con noradrenalina como espasmógeno por otro lado probaron que -
20 esta actividad espasmolítica del racemato se debe totalmente al compuesto levogiro. La antípoda dextrogira mostró una actividad que era solamente de 1% a 2% de la del compuesto levogiro.

25 De estos resultados puede concluirse que el compuesto levogiro es responsable de la acción alfaética -- del racemato mientras que el compuesto dextrogiro lleva la acción betamimética. El hecho que el compuesto levogiro tenga un efecto hipotensivo, como se comprobó en el -
30 perro no narcotizado, y que este compuesto también tenga



26339

propiedades vasodilatadoras periféricas en la oreja de conejos aislada, debe ser considerado como de completo acuerdo con el hallazgo de que este compuesto es alfaquímicamente activo.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención en forma de bases libres o compuestos de adición de ácidos no tóxicos, por ejemplo como sales de ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido sulfamínico, o ácido cítrico, pueden ser trabajados para
10 obtener preparaciones terapéuticas, por ejemplo tabletas, grajeas o líquidos de inyección disolviendo o dispersando estos compuestos en excipientes líquidos o sólidos.

EJEMPLO I

15 Resolución del eritro racemato de 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenoxietilamino) propanol (Fórmula I) descrito en la parte inicial como el más activo farmacológicamente, siendo el punto de fusión del clorhidrato de 202°C a 203°C, en las antípodas con ayuda de ácido mandélico (+) y (-) respectivamente.

20 a) Una solución de aproximadamente 15 grs. (0,050 mol) de la base racémica de eritro-(1-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol y 3,4 grs (0,022 mol) de ácido mandélico (+) en 65 ml. de isopropanol y 100 mls. de eter fue inculada con el mandelato (+) del eritroisó
25 mero (-) obtenido de acuerdo con el Ejemplo II. Después de algún tiempo y agitación intermitente de la solución, esta sal comenzaba a cristalizar. Cuando cesó la cristalización, el cristalato fué separado, lavado con eter y secado en vacío. El producto (7,95 grs = 0,018 mol = 35%)
30 fué recristalizado nuevamente disolviéndolo por calenta-



263

miento en 90 mls. de isopropanol y agregando otros 100 -
mls. de eter a la solución ligeramente enfriada, obtenién
dose 5,75 grs. de mandelato (+) de eritro-1-(4-hidroxi-
fenil)2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (-) absolu-
tamente puro (punto de fusión no corregido: 163,5 -164,5º
C).

Al filtrado de los 7,95 grs. se añadieron 3 mls. de
amoníaco concentrado y 50 mls. de agua después de lo cual
el filtrado fue extraído con una pequeña cantidad de --
eter. La solución eterea fue lavada 2 veces con una pe-
queña cantidad de agua, secada sobre sulfato de sodio an-
hidro y evaporada en vacío. El extracto resultante fue --
disuelto junto con 3,70 grs. (0,024 mol) de ácido mandé-
lico (-) en 50 mls. de isopropanol y un poco más de 80 -
mls. de eter, siendo inoculada la solución con la sal de
ácido mandélico (-) del eritro-isómero (+) obtenido por
el método descrito en el Ejemplo III. Después de algún
tiempo cristalizaron 8,30 grs (0,018 mol = 37%) de mande-
lato (-) de eritro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-2-feno-
xietilamino) propanol (+), que fueron separados, lavados
con eter y secados en vacío (punto de fusión 164,5-165º
C).

Estos mandelatos fueron convertidos por agitación
con un pequeño exceso de ácido clorhídrico diluido y ex-
tracción del ácido mandélico liberado con eter, en los -
clorhidratos correspondientes que cristalizaron después
de concentración de la solución acuosa en vacío. El punto
de fusión de estos clorhidratos era (sin corrección) 196-
199ºC. La rotación óptica medida por medio de la sal de
ácido sulfamínico en agua $\left[M \right]_D^{25} = 10,2^\circ - 10,7^\circ$.



2339

b) De una solución de 23,2 grs. (0,077 mol) de base racémica de la substancia precedentemente mencionada y 9 5,3 grs (0,035 mol) de ácido mandélico (-) en isopropanol en eter, solución que fué inoculada con el mandelato (-) del eritro-isómero (+), después de algún tiempo y agitación continua, cristalizaron 9,38 grs. (0,021 mol = 27%) de esta substancia. El cristalato fué recristalizado una vez en isopropanol y eter de la manera descripta en el Ejemplo Ia, de modo que el producto final era completamente puro.

El solvente de estos dos filtrados fué separado en vacío y el residuo fue diluido con 100 mls. de agua; 5 mls. de amoníaco concentrado fueron agregados a esta mezcla que fué luego extraída 4 veces con 500 mls. en conjunto de eter hasta que todos se disolvía. La solución etera fue lavada dos veces con 100 mls. de agua y secada concentrada por evaporación a aproximadamente 100 mls. Una solución de 5,6 grs. (0,037 mol) de ácido mandélico (+) en 30 mls. de isopropanol fue agregada al producto y la mezcla fué inoculada con el mandelato (+) del eritro-isómero (-). La mezcla era sacudida suavemente durante aproximadamente 0,5 horas y luego fué dejada reposar para cristalizar durante otra 0,5 hora. Luego el cristalato fué separado y lavado en sucesión con isopropanol-eter (3 : 7) y eter, y subsecuentemente, secada en vacío. El rendimiento era 12,5 grs (0,028 mol) = 36% de mandelato (+) de eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (-) substancialmente puro. La substancia fué recristalizada una vez en isopropanol y eter (punto de fusión 163-165°C (sin corregir).

263889



De los filtrados resultantes fué aislada la base de la manera descripta precedentemente y tratada nuevamente con ácido mandélico (-) (2,5 grs) en isopropanol y eter de modo que fueron obtenidos otros 5,5 grs (0,012 mol = 16%) de mandelato (-) de la forma eritro (+) de la estructura antes citada (punto de fusión 164-165°C (sin corregir)).

EJEMPLO II.-

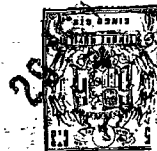
Eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (-) (Fórmula I) de una mezcla de diastereoisómeros de 4'-benciloxi 2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propiofenona obtenida por reacción de 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona con 1-metil-2-fenoxietilamina (-).

a) 1-metil-2-fenoxietilamina (-) (fórmula III).-

Una solución de 30,0 grs (0,200 mol) de 1-metil-2-fenoxietilamina racémica en 25 mls. de eter fué agregada a una solución de 20 grs. (0,08 mol) de ácido alcanfor-sulfónico (+) en 30 mls. de etanol. La solución resultante fué diluída con 200 mls. de eter e inoculada con alcanfor-sulfonato (+) de 1-metil-2-fenoxietilamina (-) obtenido de los experimentos precedentes. Después de 24 horas, el cristalato fué separado de la solución y lavado a fondo con eter varias veces. El cristalado obtenido pesaba 13,0 grs. (0,034 mol = 17%), fundía entre 178 y 180,5°C y consistía de alcanfor-sulfonato (+) de amina (-) substancialmente pura.

Añadiendo el líquido de lavado al filtrado, se obtuvo un segundo cristalato de esta solución (4,1 grs = 0,011 mol = 5%) con un punto de fusión ligeramente inferior. Del filtrado de la misma fué separada nuevamente -

263889



la sustancia cristalina después de algún tiempo.

El primer cristalato fué recristalizado en aproximadamente 14 mls. de agua obteniéndose 9,4 grs. con un punto de fusión de 183 a 184°C. La rotación molecular de la sal era + 5° (solución en agua al 7%). La rotación no cambiaba recristalizándola otra vez en agua. De los filtrados y el segundo cristalato se obtuvo una cantidad adicional de esta sal.

Disolviendo el alcanfor-sulfonato (+) de esta amina (-) en agua, agregando un exceso de una solución de soda cáustica y extrayendo el conjunto con eter se obtuvo una solución eterea de la base ópticamente activa. Después de secado sobre sulfato de sodio anhidro y agregar ácido clorhídrico alcohólico, fué precipitado el clorhidrato desde esta solución.

El punto de fusión de este clorhidrato era 193,5-194°C (sin corrección) (punto de fusión del clorhidrato del racemato: 145,5-146°C) y la rotación molecular

$$\left(\left[M \right]_D^{25} = - 47^{\circ} \text{ (solución en agua al 2\%)} \right)$$

b) 4'-benciloxi-2-(1-metil-2-fenoxi-etilamino)propiofenona (+) (mezcla de diastereoisómeros).

Una solución de 3,00 grs. (0,0094 mol) de 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona racémica, 1,42 grs (0,0094 mol) de 1-metil-2-fenoxietilamina (-) (recientemente producida del alcanfor-sulfonato (+)) y 1,53 (0,0108 mol) de trietilamina en 10 mls. de etanol fué hervida con un condensador a reflujo durante 3 horas. El líquido de reacción era concentrado luego en vacío hasta que el residuo pesaba 9,5 grs. Este residuo fué diluido con 20 mls. de agua y 40 mls. de eter, disolviéndose la base de la subs

263889



5 tancia mencionada en el título de este ejemplo en el
eter durante la agitación. Este eter fué lavado con 10
mls. de agua y luego mezclado con 6 mls. de ácido clorhí
drico 4 N, después de lo cual cristalizó el clorhidrato
de la mezcla diastereoisomérica dextrogira de 4'-bencilo
xi-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propiofenona. El conjun
to fué enfriado y luego se lo dejó reposar durante apro
ximadamente 30 minutos, siendo luego retirado el crista
lato, lavado con agua y eter y secado en vacío. El rendi
10 miento era 3,46 grs. (0,0081 mol = 87%) de dicha substan
cia que fundía y se descomponía a aproximadamente 208 -
210°C y tenía una rotación molecular de + 130° (3,1% en
etanol al 50%).

15 c) Eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietil-
amino) propanol (-) (Fórmula I).

20 Una solución caliente de 3,00 grs. (0,0071 mol) de
la mezcla diastereoisomérica de la cetona en una mezcla
de 50 mls. de etanol y 12 mls. de agua fué agregada a
una suspensión de aproximadamente 0,3 grs. de un catali
zador de paladio al 10% prehidrogenado sobre carbón acti
vo en etanol y una pequeña cantidad de ácido clorhídrico
diluido. Esta mezcla fué hidrogenada a una presión de a
proximadamente 1,1 atm. y a temperatura ambiente hasta
25 que el grupo bencilo fué separado hidrogenolíticamente,
y el grupo ceto fué convertido en la función alcohólica
secundaria. Luego el catalizador fué retirado por filtra
do y el filtrado evaporado en vacío hasta que el residuo
pesaba aproximadamente 10 grs. A este residuo fueron a
gregados aproximadamente 5 mls. de agua, comenzando a
30 cristalizar inmediatamente el clorhidrato. Después de a



proximadamente 3 horas los cristales fueron separados del líquido y lavados con aproximadamente 3 mls. de agua. Este primer cristalato era de 0,94 grs. (0,0028 mol = 40%) y fundía entre 192-194°C. Del licor madre cristalizaron otros 0,85 grs. (0,0025 mol = 36%) con un punto de fusión de 188-191°C, después de dejar reposar durante 48 horas. Del filtrado se obtuvieron algo más de substancia cristalina.

Cristalizando el primer cristalato en una mezcla de 7 mls. de agua y 2 mls. de etanol, se obtuvieron 0,54 grs. (0,0016 mol = 23%) del clorhidrato del eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (-) puro con un punto de fusión de 196-197°C y un punto de fusión mixto con el clorhidrato del compuesto levogiro del racemato obtenido de acuerdo con el Ejemplo I, de igualmente 196-197°C.

Cristalizando el segundo cristalato (0,85 gr) en el licor madre de esta substancia, se obtuvieron 0,70 grs. (0,0021 mol = 29%) de clorhidrato del allo-eritro-isómero (-) aún no puro. 0,24 grs. (0,00071 mol) del mismo fueron purificados añadiendo 0,24 ml. de amoníaco 3,8 N a una solución de este isómero en una mezcla de 3 mls. de etanol y 3 mls. de agua. De esta mezcla, después de algún tiempo a temperatura ambiente, cristalizaron 0,15 grs. (0,0005 mol = 73%) de agujas finas de la base substancialmente pura del compuesto allo-eritro (-). Se realizó otra cristalización en una mezcla de metanol y agua (3:2). Punto de fusión 162,5-163°C. Punto de fusión del clorhidrato 185-186°C.

EJEMPLO III.-



26-89

Eritro (+) y allo-eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-
metil-2-fenoxietilamino) propanol (+) (Fórmula I) de una
mezcla diastereoisomérica de 4'-benciloxi-2-(1-metil-2-
fenoxietilamino) propiofenona obtenida por reacción de -
5 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona con 1-metil-2-fenoxi-
etilamino (+).

a) 1-metil-2-fenoxietilamina (+) (Fórmula III).

De la solución de 1 metil-2-fenoxietilamina racémi-
ca con ácido alcanfor-sulfónico (+) del Ejemplo IIa, fué
10 completamente separada la substancia cristalizada, sien-
do extraída la base residual con eter después de la adi-
ción de un exceso de solución de hidróxido de potasio.

La solución eterea resultante fué lavada con una pequeña
cantidad de agua y concentrada por evaporación, siendo -
15 disuelta la amina obtenida con una cantidad equivalente
de ácido mandélico (-) en aproximadamente 135 mls. de iso-
propanol. La substancia que cristalizaba después de incu-
culación con mandelato (-) de amina (+) obtenido por un
experimento precedente fué separada y lavada con una pe-
20 queña cantidad de isopropanol. La substancia consistía -
de mandelato (-) de 1-metil-2-fenoxietilamina (+) subs-
tancialmente pura, con un punto de fusión de 144,5-146°C
y una rotación molecular de -132° (3,4% en agua). Recris-
talizando dos veces en isopropanol, el punto de fusión -
25 ascendió a 147-148°C, volviéndose la rotación molecular
-126°C (5% en agua).

Liberando la base con ayuda de una solución de so-
da cáustica en el filtrado del primer cristalato y tra-
tando esta base con ácido alcanfor-sulfónico (+) podía -
30 obtenerse otra cantidad considerable de alcanfor-sulfona



263389

to (+) de amina (-).

Del mandelato (-), fué liberada la base ópticamen-
te activa de la manera descripta en el Ejemplo I, siendo
preparado el clorhidrato de parte de la misma (punto de
5 fusión 193,6-194°C) (sin corregir).

b) 4'-benciloxi-2-(1-metil-2-fenoxi-etilamino)propio-
fenona (-) mezcla diastereoisómerica).

Una solución de 6,39 grs (0,020 mol) de 4'-bencilo
xi-2-bromopropiofenona racémica, 3,04 grs (0,020 mol) de
10 1-metil-2-fenoxi-etilamina (+) (obtenida del mandelato -
(-) obtenido de acuerdo con el Ejemplo IIIa) y 3,1 mls.-
(0,022 mol) de trietilamina en 20 mls. de etanol fueron
hervidos durante un poco más de 3 horas. La mezcla de --
reacción fué concentrada en vacío, el residuo fué diluí-
do con 80 mls. de eter y 40 mls. de agua y la solución -
15 esterea obtenida después de agitación lavada una vez, nue-
vamente con 20 mls. de agua.

La solución esterea fué mezclada con 20 mls. de áci
do clorhídrico 2,5 N después de lo cual cristalizó el --
20 clorhidrato de la mezcla diastereoisomérica ópticamente
activa de la estructura precedentemente mencionada. El -
fué enfriado, retirado, lavado con eter y una pequeña --
cantidad de agua y secado en vacío. El rendimiento era -
7,58 grs. (0,0178 mol = 89%) de una substancia con una -
25 rotación molecular de -102° (1,2% en etanol al 50%) y que
fundía de la misma manera descripta en el Ejemplo IIb.

c) Eritro (+) y allo-eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-
metil-2-fenoxietilamino) propanol (+) (Fórmula I).

Una solución de 6,00 grs. (0,0141 mol) de la mez-
30 cla diastereoisomérica de la cetona fué hidrogenada de -

263889



la misma manera que la descripta en el Ejemplo IIc. El catalizador fué luego separado por filtrado y el filtrado concentrado por evaporación hasta obtenerse un residuo de aproximadamente 27 grs., fueron agregados 15 mls. de agua después de lo cual comenzó a cristalizar el clorhidrato de los amino-alcoholes precedentemente descritos. Después de aproximadamente 1 hora el cristalato fué retirado y lavado con 10mls. de agua obteniéndose, después de secado en vacío 2,19 grs. (0,0065 mol) = 46% de una sustancia cristalina blanca. El filtrado fué concentrado por evaporación hasta 20 grs. y se agregó una pequeña cantidad de agua. Como resultado cristalizaron otros 1,33 grs. (0,0039 mol = 28%). Del filtrado de la misma se obtuvieron otros 0,76 grs. de sustancia cristalina mediante otra concentración; cristalizando el primer cristalato (2,19 grs) en una mezcla de 10 mls. de agua y 2 mls. de etanol, se obtuvieron 1,14 grs. (0,0034 mol = 24%) de clorhidrato puro de eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxi-etilamino) propanol (+). Punto de fusión 195-196°C. El punto de fusión mixto con el compuesto (+) obtenido de acuerdo con el Ejemplo I era igualmente 195-196°C.

El segundo cristalato fué disuelto en el filtrado del primer cristalato y de la sustancia que cristalizó durante el enfriamiento, se obtuvo una segunda cantidad de eritro-isómero (+) (0,60 grs = 0,0018 mol) = 13% después de recrystalizar otra vez.

De los filtrados unidos se separó otra cantidad de 0,66 grs. de sustancia cristalina, siendo luego concentrados los filtrados hasta aproximadamente 7 grs, con el

263889



resultado que cristalizaron 1,12 grs (0,0033 mol = 24%) de clorhidrato impuro de allo-eritro-isómero (+).

EJEMPLO IV.-

5 Eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino propanol (+) (Fórmula I) de 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil) propanona-2 (-) (fórmula IV).

a) 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propanona-2 (-) (Fórmula IV).

10 A una solución de melaza de azúcar de remolacha en agua (5% de carbohidrato) con un pH de 5,3 que no necesita ser esterilizada, se agregó 4% de levadura fresca como una suspensión espesa. La temperatura fué llevada a 20°C. Se hizo pasar una corriente de aire de 0,1 a 1 vol/vol de líquido/minuto, en una forma finamente dividida.

15 Tan pronto como la fermentación había empezado ya bien, se inició la adición de una solución alcohólica concentrada de 4-hidroxibenzaldehida. La adición se realizó de manera muy gradual dado que la fermentación era impedida por un exceso. Así se agregó 2% de 4-hidroxi-benzaldehida

20 en el curso de 4 a 8 horas. Cuando la intensidad de la fermentación disminuía antes de que se hubiese agregado la cantidad total de aldehida, se agregó una cantidad adicional de melaza. Tan pronto como toda la aldehida había sido convertida y la fermentación había cesado, el líquido de reacción fué continuamente extraído con eter

25 hasta que toda la substancia que debía ser extraída había sido separada. El extracto fué separado de los productos secundarios de ácido, agitándolo con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, después de lo cual se se

30 paró de este extracto purificado por medio de un compues

263889



to de bisulfito, una mezcla de 4-hidroxibenzaldehida y el producto mencionado en el encabezamiento.

De esta mezcla, se obtuvieron por cristalización - en eter aproximadamente 10% (calculado con respecto a la aldehida agregada) de 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil) propanona-2 (-) aún impura. La substancia podía ser recristalizada de nuevo varias veces en una mezcla de eter y eter de petróleo o en una mezcla de dioxano y ciclohexano, consistiendo el producto resultante de cristales bien conformados con una orientación molecular ($\left[M \right]_D^{22}$) de -3842 (1% en etanol absoluto). El punto de fusión era 148-149°C y la substancia tenía un espectro de absorción de ultravioleta característico con los siguientes valores máximos:

$$\epsilon_{\max} \text{ a } \lambda 2310 \text{ A.U.} = 7230$$

$$\epsilon_{\max} \text{ a } \lambda 2785 \text{ A.U.} = 1920$$

b) Eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (+) (Fórmula I).

A una solución de 0,84 grs. (0,0056 mol.) de 1-metil-2-fenoxietilamina racémica en 5 mls. de etanol absoluto, se agregaron 0,83 grs. (0,0050 mol) de 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propanona-2- (-) (Ejemplo IVA) y 0,02 gr. de óxido de platino de acuerdo con Adams. La mezcla fué inmediatamente hidrogenada de la manera descripta precedentemente hasta que no era absorbido más hidrógeno. Entonces se agregaron inmediatamente 2,8 mls. de ácido clorhídrico 2 N al líquido de reacción, el catalizador fué separado por filtrado y el filtrado concentrado hasta a proximadamente 4 grs. Después de mezclarla con 5 mls. de agua y 10 mls. de eter, el clorhidrato de la substancia



arriba mencionada comenzó a cristalizar lentamente. La -
 substancia cristalina (0,27 grs.) fué filtrada y la par-
 te de agua del filtrado fué separada de la capa de eter
 y extraída 2 veces con eter. Cristalizó algo más de la -
 5 substancia (0,23 gr.). Los dos cristalatos fueron recri-
 talizados en 5 mls. de etanol de aproximadamente al 30%
 de modo que se obtuvieron 0,26 gr. (0,00077 mol = 15%) -
 de clorhidrato puro de eritro-1(4-hidroxfenil)-2-(1-me-
 til-2-fenoxietilamino)propanol (+). Del filtrado puede -
 10 obtenerse una cantidad adicional del alio-eritro-diaste-
 reoisómero (-). Mediante la determinación del punto de -
 fusión mixto del clorhidrato, el compuesto eritro (+) re-
 sultante, probó ser idéntico al compuesto dextrogiro ob-
 tenido de acuerdo con los Ejemplos I y III.

15 EJEMPLO V.-

Eritro-1-(4-hidroxfenil)-2-(1-metil-2-fenoxietila-
mino) propanol (-) (Fórmula I) de eritro-2-amino-1-(4-hi-
droxfenil)propanol (+)

a) Eritro 2-amino-1-(4-hidroxfenil)propanol (+) Fórmula
 20 II.-

13,4 grs. (0,080 mol) de eritro-2-amino-1-(4-hidro-
 xifenil) propanol racémico fueron disueltos con la ayuda
 de 12,6 grs. (0,084 mol) de ácido tartárico (+) en 10 --
 mls. de agua mediante calentamiento. Después de dejar re-
 25 posar la solución durante aproximadamente 20 horas a 0°C,
 la masa cristalina resultante fué separada, lavada con -
 isopropanol y eter y secada. El rendimiento fué 22,6 grs.
 (0,071 mol) de tartrato (+). Esta sal fué recristalizada
 3 veces en una mezcla de agua e isopropanol (1:10) disol-
 30 viendo primero la substancia en agua y diluyendo esta so-



2633

lución con isopropanol. La rotación molecular del tartra to (+) puro de eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propanol (+ resultante (6,9 grs = 0,022 mol) era + 101°. La sal - funde a 184-185°C con descomposición.

5 El punto de fusión de la base (+) (de la sal arriba citada con la cantidad equivalente de una solución acuosa de soda cáustica) era 165-166°C. Los puntos de fusión del benzoato y el clorhidrato (ambos de esta base) eran 197-198°C y 171,5-172°C, respectivamente. Los puntos de fusión de los correspondientes derivados del racemato --
10 son 164-164,5°C, 182,5-183,5°C y 194-,194,5°C, respectivamente.

b) Eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino)propanol (-) (fórmula I).-

15 A una suspensión prehidrogenada de 0,05 grs. de óxido de platino (de acuerdo a Adams) en 5 mls. de etanol, fué agregada una solución de 1,76 grs (0,0105 mol) de -- eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil) propanol (+) y 3,14 grs. (0,0209 mol) de 1-fenoxipropanol-2 en 0,65 ml. de ácido-
20 acético glacial y 17 mls. de etanol. Esta mezcla fué provista con otros 0,05 grs. de óxido de platino y luego hidrogenada a temperatura ambiente y a una presión de aproximadamente 1,1 atm. Tan pronto como no era absorbido -- más hidrógeno por el líquido de reacción y la reducción
25 había sido completada, el catalizador fué separado por filtrado y lavado con agua (20 mls) y etanol (40 mls). El líquido lavado fué agregado al primer filtrado y la -- solución concentrada por evaporación en vacío hasta que el residuo era de aproximadamente 19 grs. A este residuo se agregaron 4,30 mls. de ácido clorhídrico 2,5 N, des--
30



20336

pués de lo cual se continuó la concentración hasta obtener un residuo de aproximadamente 12 grs. Luego se agregaron 40 mls. de eter y el conjunto fué agitado a fondo después de lo cual la mezcla fué dejada reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. La substancia cristalizada fué separada entonces, lavada con 15 mls. de agua y una cantidad grande de eter y seca en vacío. El rendimiento fué 1,24 grs. (0,037 mol = 35%) de clorhidrato ópticamente aún impuro de la forma eritro (-) que tiene la estructura arriba mencionada. Después de un número de cristalizaciones en agua, se obtuvieron 0,67 grs. de eritro-1-(4-hidroxifenil)2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (-) completamente puro. Punto de fusión 195-196°C (Sin corrección).

15 Determinando los puntos de fusión mixtos, se estableció la identidad de este compuesto con la sal de ácido clorhídrico de la base levogira obtenida de acuerdo con los Ejemplos I y II. Del licor madre del primer cristallato puede obtenerse el allo-eritro-isómero (+).

20 Añadiendo la cantidad equivalente de amoníaco a una solución acuosa del clorhidrato, fué obtenida la base de la forma eritro (-) (punto de fusión 129-131°C) que fué convertida en el nitrato con ayuda de la cantidad equivalente del ácido nítrico diluído. Punto de fusión 178-179°C.

EJEMPLO VI.-

Eritro-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxietilamino) propanol (+) (Fórmula I) de eritro-2-amino(4-hidroxifenil)propanol (-)

30 a) Eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propanol-1 (-)



263

(Fórmula II).

5 Todos los filtrados obtenidos en el Ejemplo Va fue-
 ron concentrados juntos, por evaporación en vacío, el re-
 siduo (aproximadamente 15 grs) fué disuelto en 10 mls. -
 de agua y esta solución fué diluida con 20 mls. de iso-
 propanol. Después de dejar reposar durante aproximadamen-
 te 1 semana, el tartrato (+) impuro de la amina (-) fué
 separado y recristalizado en isopropanol-agua (1:20 a 10)
 de la manera descrita en el Ejemplo Va hasta que el pun-
 to de fusión y la rotación de la sal ya no cambiaban.
 10 Así, después de cristalizar 4 veces, se obtuvieron 4,0 -
 grs. (0,013 mol) con un punto de fusión de 184-184,5°C -
 con descomposición y una rotación molecular de -23°.

15 La base obtenida de la manera descrita en el Ejem-
 plo Va fundía entre 165-166°C y, cuando era disuelta en
 ácido clorhídrico diluido, mostraba una rotación molecu-
 lar de -68° (solución al 3,5%). El punto de fusión de --
 benzoato era 198-199°C y el del clorhidrato 172-172,5°C.

20 a2) Eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil) propanol-1 (-)
 (Fórmula II)

Una solución de 1,44 grs. (0,0095 mol) de ácido --
 mandélico (-) y 2,7 mls. de etanol anhidro fué agragada
 a una solución de 1,46 grs. (0,0087 mol) de eritro-2-am-
 no-1-(4-hidroxifenil) propanol racémico en 1,8 mls. de -
 25 etanol. Después de algunos días cristalizaron 0,8 grs. -
 (0,0025 mol = 26%) de mandelato (-) substancialmente pu-
 ro de eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil) propanol (-), --
 que después de ser recristalizado una vez en etanol y --
 una pequeña cantidad de eter tenía un punto de fusión de
 30 finido (180-180,5°C) y una rotación molecular de -235° -



253889

(1,3% en agua).

b) Eritro-1-(4-hidroxifenil)2-(1-metil-2-fenoxietil-amino) propanol (+) (Fórmula I).-

De una manera similar a, y con las mismas cantidades que en el Ejemplo Vb, se obtuvieron 0,99 gr (0,0029 mol = 28%) de clorhidrato aún impuro de la forma eritro (+) con la estructura arriba citada de eritro-2-amino-1 (4-hidroxifenil)propanol (-) (de acuerdo con el Ejemplo VIa). El clorhidrato era completamente puro después de ser recristalizado una vez en agua. Punto de fusión 195-196°C (sin corrección). Puntos de fusión mixtos con los clorhidratos de las bases dextrogiras de acuerdo con los Ejemplos I, III y IV: 195-196°C. De la manera descrita en el Ejemplo Vb, fueron producidas la base y el nitrato.

Del filtrado del primer cristallato podía obtenerse la forma allo-eritro (-).

EJEMPLO VII.-

Los compuestos de acuerdo con la invención fueron trabajados para obtener preparaciones farmacéuticas de la manera usual usando los ingredientes conocidos para la formulación de preparaciones farmacéuticas.

Por ejemplo se hicieron tabletas de los compuestos de los Ejemplos I a VI mezclando íntimamente 10 grs de la sal de ácido clorhídrico de una de las dos antípodas ópticas, 116 grs. de lactosa, 60 grs. de azúcar en polvo y 25 grs. de almidón de papa, pulverizando la mezcla y tamizándola a través de un tamiz de malla 40. Este polvo fino es humedecido en forma pareja con 20 mls. de una mezcla de partes iguales de agua y etanol al 96%. La masa húmeda es hecha pasar a través de un tamiz de malla -

263889



16, siendo espolvoreada y secada la masa granular en un
horno a 40°C. Los gramos resultantes fueron mezclados en
forma pareja con una mezcla de 12 grs. de tolueno y 2 --
grs. de estearato de magnesio, siendo luego la masa he--
5 cha pasar a través de un tamiz de malla 40. Este granula
do fué conformado en una máquina tableteadora de 225 --
mgrs. con un diámetro de 9 mms.

La presente solicitud que corresponde a la presen--
tada en Holanda, el 13 de Enero de 1960, bajo el número
10 247.320, se acoge a los beneficios del artículo 51 del --
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se pre--
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España por VEINTE años, son los siguien--
tes:

20 1.- Método de producción de aralquil aminas substi--
tuidas ópticamente activas o sales de las mismas, carac--
terizado por el hecho que son producidos aquellos compues--
tos activos de la fórmula I o las sales de los mismos en
que la configuración del grupo 1-(4-hidroxifenil)2-amino
25 propenol corresponde con la de la efedrina dextrogira o
levogira normal y la configuración del grupo fenoxiisopro--
pilo corresponde con la de 1-metil-2-fenoxietilamina le--
vogira o dextrogira, respectivamente, de acuerdo con mé--
todos conocidos para la producción de compuestos análo--
30 gos o por métodos análogos.

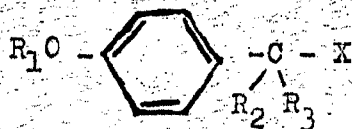
263889



2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que es producido el compuesto ópticamente activo dextrogiro de la fórmula I o una sal del mismo, en que las configuraciones de los dos átomos asimétricos de carbono en el grupo 1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropanol corresponden con las de la efedrina levogira normal y que el otro átomo asimétrico de carbono corresponde con la de fenoxi-isopropilamina dextrogira.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que es producido el compuesto ópticamente activo levogiro de la fórmula I o una sal del mismo en que las configuraciones de los dos átomos asimétricos de carbono en el grupo 1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropanol corresponden con la de la efedrina dextrogira normal y la del otro átomo asimétrico corresponde con la de fenoxi-isopropilamina levogira.

4.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 3 caracterizado por el hecho que uno de los isómeros ópticos de una mezcla de estos isómeros o un compuesto de la fórmula



o una sal del mismo es hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula

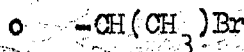


o el racemato de una de las antípodas ópticas del mismo o una sal del mismo, fórmulas en que R_1 es un átomo de -

263889



5 hidrógeno, un grupo acilo o aralquilo, R_2 y R_3 un átomo de oxígeno ligado por una doble ligadura o un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, mientras que uno de los dos grupos X es un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ y el otro representa uno de los grupos



10 un grupo ceto que puede estar presente es convertido por reducción estereo-selectiva en un grupo hidroxilo y/o un grupo aralquilo o acilo R_1 que puede estar presente es reemplazado por un átomo de hidrógeno por hidrogenólisis o hidrólisis mientras que, si no se parte de isómeros tales de las sustancias iniciales que inmediatamente es obtenido uno de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, antes o después de la reducción y/o hidrólisis, la mezcla estereo-isomérica es resuelta por cristalización selectiva, como puede ser el caso, por medio

15 de una sal con un ácido ópticamente activo.

20 5.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el racemato de los compuestos mencionados en las reivindicaciones 1 y 2 es separado en sus antípodas ópticas aislando sales de estas antípodas con un ácido ópticamente activo por cristalización selectiva, descomponiéndolas nuevamente luego.

25 6.- Método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho que son aisladas las bases ópticamente activas con ácido mandélico ópticamente activo.

30 7.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 5 y

203689



5 6, caracterizado por el hecho que a una solución de la ba
se racémica es agregada una mitad de la cantidad requeri
da de ácido ópticamente activo, el cristallato de una de
las dos sales diastereoisoméricas es aislado y luego el
resto de la base es tratado con la antípoda óptica del -
ácido usado en la reacción con la primera mitad, después
de lo cual es separada por cristalización, la sal del --
otro isómero óptico del racemato de la base.

10 8.- Método de acuerdo con la reivindicación 7, ca-
racterizado por que como solvente se usa una mezcla de -
alcohol alifático inferior y un eter.

9.- Método de acuerdo con la reivindicación 8, ca-
racterizado por el hecho que se usa una mezcla de isopro
panol y dietileter.

15 10.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, ca
racterizado por el hecho que un compuesto ópticamente ac
tivo de la fórmula VI o un eter o un ester del mismo es
convertido por reducción en uno de los compuestos óptica
mente activos mencionados en la reivindicación 1.

20 11.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, ca
racterizado por el hecho que una mezcla diastereoisomé
rica de la fórmula VI o un eter o un ester de la misma -
es convertida por reducción en una mezcla diastereoisomé
rica de la fórmula I, siendo aislada de esta mezcla, por
25 cristalización selectiva, una de las dos antípodas ópti
cas de acuerdo con la reivindicación 1.

12.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10
y 11, caracterizado por el hecho que la cetona es reduci
da con ayuda de LiAlH_4 .

30 13.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10



y 11, caracterizado por el hecho que la cetona es hidrogenada bajo la acción de un catalizador de Pd.

5 14.- Método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho que la mezcla diastereoisomérica obtenida por reacción de la 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona racémica con 1-metil-2-fenoxietilamina dextrogira es reducida y luego es aislada, por cristalización selectiva, la antípoda dextrogira de acuerdo con la reivindicación 1.

10 15.- Método de acuerdo con la reivindicación 11, - caracterizado por el hecho que una mezcla diastereoisomérica obtenida por reacción de la 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona racémica con 1-metil-2-fenoxietilamina levogira es reducida y luego es aislada, por cristalización selectiva, la antípoda levogira de acuerdo con la reivindicación 1.

15 16.- Método de producción de las antípodas ópticas de 1-metil-2-fenoxietilamina, caracterizado por el hecho que el racemato de este compuesto es resuelto con ayuda de un ácido ópticamente activo que son producidas las sales diastereoisoméricas y son separadas una de otra por cristalización selectiva.

20 17.- Método de acuerdo con la reivindicación 16, - caracterizado por el hecho que se usa ácido alcanfor-sulfónico ópticamente activo.

25 18.- Método de acuerdo con la reivindicación 17, - caracterizado por el hecho que a una solución de la base se añade primero la mitad de una cantidad equivalente de ácido ópticamente activo, luego es aislada la sal de una de las antípodas ópticas de la base con este ácido des-

30

263889



pués de lo cual la otra antípoda óptica del ácido es agregada al filtrado y es cristalizada la sal del mismo con la otra antípoda óptica de la base.

5 19.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 16 y 18, caracterizado por el hecho que se usa un ácido mandélico ópticamente activo.

10 20.- Método de producción de una de las antípodas ópticas de 1-metil-2-fenoxietilamina caracterizado por el hecho que en una de las antípodas ópticas de alanina, el grupo carboxilo es reemplazado por un grupo fenoximetilo de acuerdo con métodos conocidos.

15 21.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho que 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propanona-2 levogira es hecha reaccionar bajo condiciones reductoras con 1-metil-2-fenoxietilamina racémica y luego es resuelta la mezcla diastereoisomérica resultante, por cristalización selectiva.

20 22.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho que 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propanona-2 levogira es hecha reaccionar bajo condiciones reductoras con 1-metil-2-fenoxi-etilamina dextrogira o una sal de la misma.

25 23.- Método de producción de 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil) propanona-2 levogira, caracterizado por el hecho que se añade una p-hidroxibenzaldehida a una solución de azúcar en fermentación.

30 24.- Método de producción de antípodas ópticas de 1-hidroxi-1(4-hidroxifenil)propanona-2, caracterizado por el hecho que el racemato de este compuesto es resuelto por reacción de este racemato con un compuesto óptica

203889



mente activo, siendo separada, por cristalización selectiva, la mezcla diastereoisomérica resultante.

5 25.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que una de las antípodas ópticas de eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil) propanol-1 es hecha reaccionar en un solvente bajo condiciones reductoras -- con 1-fenoxi-propanona-2, siendo resuelta por cristalización selectiva, la mezcla diastereoisomérica resultante.

10 26.- Método de producción de las antípodas ópticas de eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propanona-1, caracterizado por el hecho que el racemato es hecho reaccionar con un compuesto ópticamente activo, siendo aislados por cristalización selectiva y luego descompuestos, los compuestos diastereoisomérico resultantes.

15 27.- Método de acuerdo con la reivindicación 26, -- caracterizado por el hecho que se usa ácido mandélico ópticamente activo.

20 28.- Método de acuerdo con la reivindicación 26, -- caracterizado por el hecho que se usa ácido tartárico ópticamente activo.

25 29.- Método de producción de una antípoda óptica -- de eritro-2-amino-1(4-hidroxifenil)propanol-1, caracterizado por el hecho que un compuesto ópticamente activo de la fórmula IV o un eter del mismo, es hidrogenado bajo -- la influencia de un catalizador en amoníaco alcohólico.

30 30.- Método de producción de una antípoda óptica -- de eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propanol-1, caracterizado por el hecho que es reducida una de las antípodas ópticas de la cetona de la fórmula V o un eter o ester -- de la misma.

263889



31.- Método de producción de preparaciones farma-
céuticas, caracterizado por el hecho que es mezclado con
o disuelto en una substancia excipiente adecuada uno de
los compuestos siguientes: el compuesto dextrogiro de la
5 fórmula I en que las configuraciones de los dos átomos -
asimétricos en el grupo 1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropa-
nol corresponden a las de la efedrina levogira normal y
la del tercer átomo asimétrico de carbono corresponde --
con la de la fenoxi-isopropil-amina dextrogiro y las sa-
les de este compuesto; el compuesto levogiro de la fórmu-
10 la I en que las configuraciones de los dos átomos de car-
bono asimétricos en el grupo 1-(4-hidroxifenil)-2-amino-
propanol corresponden a las de la efedrina dextrogiro --
normal y la del tercer átomo asimétrico de carbono co-
rresponde a la de la fenoxi-isopropil-amina levogira y -
15 las sales de este compuesto; eritro-2-amino-1(4-hidroxi-
fenil) propanol levogiro y sales del mismo; eritro-2-ami-
no-1-(4-hidroxifenil) propanol dextrogiro y sales del --
mismo; 1-metil-2-fenoxietilamina levogira y sales de la
misma; 1-metil-2-fenoxietilamina dextrogiro y sales de -
20 la misma; 1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil) propanona-2 levo-
gira.

32.- Método de producción de preparaciones farma-
céuticas, caracterizado por el hecho de que es mezclada
25 con o disuelto en una substancia excipiente adecuada una
mezcla ópticamente activa de los compuestos: el compues-
to dextrogiro de la fórmula I en que las configuraciones
de los dos átomos asimétricos en el grupo 1-(4-hidroxife-
nil)-2-aminopropanol corresponden a las de la efedrina -
30 levogira normal y la del tercer átomo asimétrico de car-

263889



5 bono corresponde con la de la fenoxi-isopropil-amina dextrogira y las sales de este compuesto; el compuesto levogiro de la fórmula I en que las configuraciones de los átomos de carbono asimétricos en el grupo 1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropanol corresponden a las de la efedrina - dextrogira normal y la del tercer átomo asimétrico de -- carbono corresponde a la de la fenoxi-isopropil-amina levogira y las sales de este compuesto.

10 33.- Método de producción de aralkil aminas sustituidas ópticamente activas o sales de las mismas.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ABR. 1941

Arta