



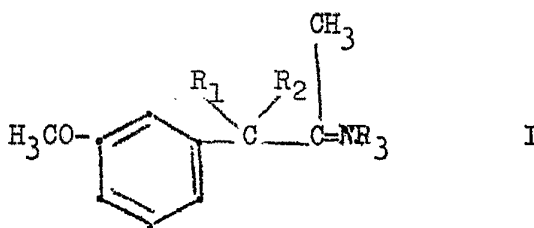


la preparación de dichos compuestos y a intermediarios útiles en este procedimiento. De los productos del invento, se prefieren la forma eritro racémica y, en especial, la forma (-)-eritro pura.

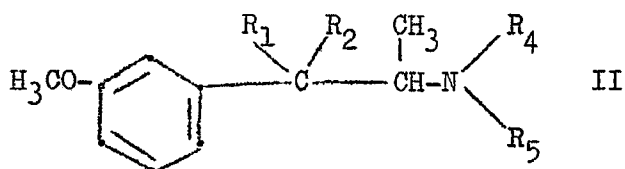
5. La designación (-) se refiere a un compuesto que en solución ácidoacuosa (por ejemplo, ácido clorhídrico 0,5-normal) resulta ópticamente levógiro.

El procedimiento de acuerdo con este invento comprende reducir un compuesto de las fórmulas generales

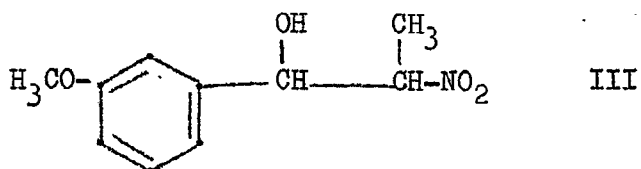
10.



15.



20.





- donde  $R_1$  representa hidroxilo;  $R_2$  representa hidrógeno, o bien  $R_1$  y  $R_2$ , juntos, representan un grupo oxo;  $R_3$  representa hidrógeno, hidroxilo o bencilo; y  $R_4$  y  $R_5$  representan cada uno hidrógeno o bencilo; hallándose presentes en configuración (-)-eritro, por lo menos parcialmente, los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula II en los que  $R_1$  representa hidroxilo; y, cuando  $R_1$  representa hidroxilo, uno a lo menos de los radicales  $R_4$  y  $R_5$  significa bencilo,
5. o una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula II, después de lo cual, si se desea, se aísla del producto resultante de la reacción la forma eritro, se separa, si se desea, de un racemato eritro resultante el antípoda (-) y,
10. si se desea, se convierte una base resultante en una sal de adición de ácido.
- 15.

Los compuestos de partida de la fórmula I que se usan según una modalidad del procedimiento de acuerdo con este invento pueden prepararse así:

20. Si ha de prepararse una cetona de partida de la fórmula I en la que  $R_3$  signifique hidroxilo, puede hacerse reaccionar 3'-metoxi-propiofenona con un nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de isopropilo, nitrito de butilo secundario, nitrito de amilo o nitrito de isoamilo). Esta reacción
25. se efectúa convenientemente en un disolvente inerte (por ejemplo, en éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.) y en pre-



sencia de un haluro de hidrógeno anhidro (como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno). La temperatura de la reacción se halla preferentemente en el intervalo de 0° a 50°C.

5. Las cetonas de partida de la fórmula I en las que  $R_3$  representa hidrógeno o bencilo pueden prepararse, por ejemplo, a partir de 1-(3'-metoxifenil)-2-propanona. Esta puede ser convertida (por ejemplo, con dióxido de selenio) en 1-(3'-metoxifenil)-1,2-propandiona, la cual puede transformarse en la respectiva base de Schiff (es decir, en un compuesto de partida de la fórmula I en el que  $R_1$  y  $R_2$ , juntos, representan un grupo oxo, mientras que  $R_3$  representa hidrógeno o bencilo) por reacción con amoníaco o bencilamina.

15. Los alcoholes de partida de la fórmula I pueden obtenerse por reacción de alcohol alfa-ciano-m-metoxi-bencílico con un haluro de metil-magnesio, hidrólisis del producto de adición obtenido y tratamiento del alcohol alfa-acetil-m-metoxi-bencílico resultante con amoníaco, bencilamina o hidroxilamina. El alcohol alfa-acetil-m-metoxi-bencílico puede obtenerse también por reacción de m-metoxi-benzaldehido con acetileno y sodio metálico en amoníaco líquido y tratamiento del m-metoxifenil-etinil-carbinol resultante con óxido mercúrico (II) y ácido mineral.

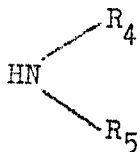
20. Las sustancias de partida de la fórmula II que se utilizan en otra modalidad del procedimiento de acuerdo con
- 25.



este invento pueden producirse a partir de 3'-metoxi-propiofenona. Este último compuesto puede ser convertido en la respectiva 2-halo-3'-metoxi-propiofenona por tratamiento con un halógeno (como bromo o cloro), de conveniencia en un disolvente orgánico inerte (como, por ejemplo, éter, cloruro de metileno, metanol o ácido acético glacial). Por tratamiento con una sal alcalina de ftalimida (por ejemplo, ftalimida potásica o ftalimida sódica), de conveniencia en un disolvente orgánico (como, por ejemplo, dimetilformamida), se obtiene N-(m-metoxi-  
5. -alfa-metil-fenacil)-ftalimida. Este compuesto puede ser hidrolizado con ayuda de agentes ácidos, como ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico), y a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, para obtener 2-amino-  
10. -3'-metoxi-propiofenona, la cual puede usarse como compuesto de partida de la fórmula II.

La 2-halo-3'-metoxi-propiofenona descrita antes puede también hacerse reaccionar con una amina de la fórmula

20.



IV

donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.



- De esta manera se obtienen compuestos de partida de la fórmula II en los que  $R_1$  y  $R_2$ , juntos, representan un grupo oxo, mientras que  $R_4$  y  $R_5$  representan cada uno, individualmente, hidrógeno o bencilo. Se emplea de preferencia una amina de la fórmula IV en la que uno a lo menos de los radicales  $R_4$  y  $R_5$  significa bencilo. La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico (como éter, benceno, tolueno o cloruro de metileno) y a temperatura entre alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un agente aceptor de ácido, como, por ejemplo, un exceso de la amina de la fórmula IV. Pueden utilizarse también como agente aceptor de ácido otras bases, como, por ejemplo, sosa cáustica diluída, o un aceptor de ácido como el carbonato potásico, el carbonato sódico, el bicarbonato sódico, etc.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las cetonas de partida N-bencil-substituídas de las fórmulas I y II pueden reducirse a los respectivos alcoholes de partida de la fórmula II. La reducción se efectúa preferentemente por tratamiento con un hidruro complejo de metal alcalino, como el borohidruro sódico o el hidruro de litio-aluminio, a temperatura entre  $0^{\circ}$  aproximadamente y  $50^{\circ}\text{C}$ . La reducción se efectúa de conveniencia en un disolvente, como agua o etanol. En la reducción con el hidruro metálico se retiene el grupo N-bencílico.
- 20.

25. Las aminas de partida de la fórmula II en las que



- $R_4$  y  $R_5$  significan ambos bencilo pueden monodesbencilarse, para obtener otros productos de partida de la fórmula II. Esta monodesbencilación se efectua convenientemente en ácido mineral alcanólico (por ejemplo, en ácido clorhídrico metanólico) por tratamiento con hidrógeno y la adición de un catalizador. de hidrogenación, como carbón paladiado o dióxido de platino. Sin embargo, la reducción puede efectuarse también en solución neutra.
- Los compuestos de partida de la fórmula III que pueden usarse según otra modalidad del procedimiento de acuerdo con este invento pueden obtenerse partiendo de m-metoxi-benzaldehido y nitroetano. Por reacción de estos dos compuestos entre sí, se obtiene el alcohol alfa-(1-nitroetil)-m-metoxi-bencílico de la fórmula III. Este nitroalcohol de la fórmula III se prepara de preferencia efectuando dicha condensación en presencia de un alcoholato de metal alcalino (por ejemplo, metilato sódico o etilato sódico). De esta manera se obtiene el compuesto nitro de la fórmula III, en forma de su sal alcalinometálica. La temperatura de la reacción se halla convenientemente entre unos  $-10^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. Conviene actuar en presencia de un disolvente orgánico, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol), o en presencia de benceno. Es muy ventajoso efectuar la reacción en presencia de una base orgánica inerte (como la piridina o la antipirina).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- La reducción de los compuestos de partida de las fórmulas I, II o III de acuerdo con este invento se efectúa preferentemente por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como, por ejemplo, carbón paladiado o dióxido de platino. La reacción se realiza con ventaja en un disolvente inerte, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol secundario), y a temperatura entre más o menos 0° y 50°C. Las bases de Schiff de la fórmula I, o sea los compuestos de la fórmula I en los que R<sub>3</sub> representa hidrógeno o bencilo, se hidrogenan convenientemente en solución neutra. En el caso de otros compuestos de partida de las fórmulas I, II y III, se prefiere actuar en presencia de un ácido, como ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) o ácidos alcancarboxílicos inferiores (por ejemplo, ácido acético o ácido propiónico).
- 5.
- 10.
- 15.

- Los diastereómeros pueden separarse del alcohol alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico obtenido, siempre que éste se obtenga en forma de una mezcla diastereomérica eritro-treo, y aislarse la forma eritro preferida. Los antípodas ópticos pueden separarse de la forma eritro resultante y aislarse la forma (-) preferida.
- 20.

- La forma eritro racémica puede producirse a partir de una mezcla eritro-treo obtenida de manera ya de sí conocida, por cristalización fraccionada en disolventes orgánicos o
- 25.



- mezclas de disolventes. Asi, por ejemplo, una mezcla eritro-treo de una base de alcohol alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico puede ser separada en sus diastereómeros por cristalización en éter, éster acético, éter/éter de petróleo,
5. éter isopropílico o éter isopropílico/éter de petróleo. Las mezclas eritro-treo de un clorhidrato de alcohol alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico pueden, por ejemplo, separarse en los diastereómeros por cristalización en etanol, en etanol/éter o en isopropanol.
10. Un racemato eritro obtenido de acuerdo con el invento puede ser separado en los antípodas ópticos de manera ya de si conocida. Por ejemplo, esta separación puede efectuarse después de la conversión de la base en sales con ácidos ópticamente activos, como el ácido D(-)-mandélico o el ácido
15. L(+)-mandélico, con ayuda de cristalización fraccionada, basándose en la diferente solubilidad de las sales formadas.
- El aislamiento de las formas eritro racémicas y su disociación en antípodas ópticos puede efectuarse también durante la preparación de los materiales de partida. Por
20. ejemplo, el alcohol alfa-ciano-m-metoxi-bencílico descrito antes puede ser separado en los antípodas ópticos, de la manera anteriormente descrita, antes de hacerlo reaccionar ulteriormente.
- Los productos de acuerdo con este invento forman
25. sales de adición de ácido de la manera ordinaria, por reac-



ción con ácidos. Se obtienen sales apropiadas, por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, etc. Las sales de adición de ácido son

5. sustancias sólidas cristalinas, solubles en agua y en los disolventes polares (como el metanol, el etanol, etc.) y relativamente insolubles en los disolventes no polares (como el benceno, el éter o el éter de petróleo).

10. Según experimentos en el perro v $\acute{e}$ gil, los productos seg $\acute{u}$ n este invento despliegan actividad hipertensora uniforme y duradera, sin que se hayan observado efectos colaterales perturbadores de importancia, como taquic $\acute{a}$ r $\acute{d}$ ia, palpitaciones, hiperexcitabilidad o trastornos del sue $\acute{n}$ o. Los productos de este invento, y en especial el alcohol (-)-eritro-alfa-(1-
15. -aminoetil)-m-metoxi-benc $\acute{i}$ lico o una de sus sales de adici $\acute{o}$ n de  $\acute{a}$ cido, pueden por lo tanto emplearse como agente hipertensores.

- Para demostrar la actividad hipertensora, se administr $\acute{o}$  por via peroral clorhidrato de alcohol alfa-(1-amino-
20. -etil)-m-metoxi-benc $\acute{i}$ lico de la forma eritro rac $\acute{e}$ mica y de la forma (-)-eritro a perros v $\acute{e}$ giles, intactos, con ligaduras de la car $\acute{o}$ tida seg $\acute{u}$ n van Leersum. La presi $\acute{o}$ n sist $\acute{o}$ lica de la sangre se midi $\acute{o}$  en los perros con el oscil $\acute{o}$ metro cada media hora.

25. Los resultados se determinaron en funci $\acute{o}$ n de:



- a) presión sistólica inicial de la sangre (en mm de Hg)  
 ± desviación tipo
- b) desviación (en mm de Hg) respecto a la presión sistólica  
 inicial de la sangre durante el primer período de  
 3 horas ( $b_1$ ) y el segundo período de 3 horas ( $b_2$ )  
 después de la aplicación oral.

Resultado:

Clorhidrato de alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-  
 -m-metoxi-bencílico racémico,  $DL_{50}$  en el ratón, 250-500 mg/kg  
 p.o.; se administra 1 mg/kg de la sustancia de ensayo a  
 cada perro:

	a)	$b_1$ )	$b_2$ )	Efectos colaterales
Perro 1	110 ± 1,58	+ 29,2	+ 30,8	ninguno
Perro 2	108 ± 1,22	+ 24,5	+ 27,8	"
15. Perro 3	129 ± 1,00	+ 45,2	+ 34,3	"
Perro 4	124 ± 1,87	+ 46,8	+ 23,0	"
Perro 5	139 ± 1,00	+ 69,3	+ 29,0	"

Clorhidrato de alcohol (-)-eritro-alfa-(1-aminoetil)-  
 -m-metoxi-bencílico,  $DL_{50}$  en el ratón: 250-500 mg/kg p.o.;  
 se administra 0,3 mg/kg de la sustancia de ensayo a cada  
 perro:



	a)	b <sub>1</sub> )	b <sub>2</sub> )	Efectos colaterales
Perro 6	95 ± 1,58	+ 54,2	+ 36,0	ninguno
Perro 7	102 ± 2,00	+ 36,3	+ 20,0	ninguno
Perro 8	108 ± 1,22	+ 33,7	+ 18,7	ninguno
5. Perro 9	121 ± 1,00	+ 34,0	+ 24,0	ninguno

- Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos, que contengan los compuestos, o sus sales, se mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración enteral o parenteral . Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, gomas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo
- 10.
- 15.
- 20.



pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Las formas de dosificación farmacéutica conveniente contienen alrededor de 5 a 50 mg de un producto del invento.

5. Las gamas de dosificación oral convenientes se hallan alrededor de 0,1 mg/kg por día a 1,0 mg/kg, aproximadamente, por día. Las gamas de dosificación parenteral convenientes se hallan desde más o menos 0,01 mg/kg por día hasta más o menos 0,1 mg/kg por día. Sin embargo, las gamas mencionadas pueden
10. extenderse hacia arriba o hacia abajo según las necesidades individuales y las indicaciones del facultativo.

Los Ejemplos que siguen ilustran el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

#### EJEMPLO 1

15. Se disuelven en 6000 cc de metanol absoluto 1550 g de 2-hidroxiimino-3'-metoxi-propiofenona y, refrigerando, se trata la solución con 2500 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de añadir 100 g de carbón paladiado (al 5 %), se hidrogena la mezcla a 50° y con 20 atmósferas (manométricas) de
20. hidrógeno. Terminada la hidrogenación, se separa el catalizador y se destila el disolvente. El residuo se trata por dos veces con una mezcla de 500 cc de etanol y 500 cc de benceno y se destila el disolvente. El precipitado que se separa se



trata con 2000 cc de éster acético y, después de filtrar, se lava el residuo sucesivamente con 1000 cc cada vez de éster acético, de éter y de éter de petróleo y se seca a 40<sup>o</sup>, bajo presión reducida. Se obtiene clorhidrato de alcohol eritro-

5. -alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico, de punto de fusión 173-175<sup>o</sup>. De las aguas madres pueden obtenerse otras cantidades de este producto.

1002 g del clorhidrato de alcohol eritro-alfa-

10. -(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico se introducen, agitando, en una mezcla de 2000 cc de sosa cáustica 3-n y 5000 cc de cloroformo. Cuando todo se ha disuelto, se sacude la solución alcalina una vez mas con 200 cc de cloroformo, por tres veces, se lavan con solución saturada de sal común las fases orgánicas combinadas, se secan éstas sobre sulfato

15. sódico y se destila el disolvente. El residuo cristalino obtenido se vuelve a disolver en 5000 cc de éster acético. Resulta alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico, en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 110-111<sup>o</sup>.

20. La 2-hidroxiimino-3'-metoxi-propiofenona empleada antes como material de partida puede prepararse así:

Se disuelven en 5000 cc de éter absoluto 1000 g de 3'-metoxi-propiofenona. Agitando, se añade a gotas debajo de la superficie un total de 900 cc de nitrito de isoamilo, en

25. el curso de 6 a 7 horas, de modo que la temperatura no exceda



- de 30° (si es necesario se refrigera con agua). Al mismo tiempo se introduce ácido clorhídrico gaseoso seco en la proporción de unas 2 burbujas por segundo). Luego se sigue agitando la mezcla a la temperatura ambiente por unas 12
5. horas, se lava la solución reaccional con agua fría hasta que ya no da reacción ácida congo y a continuación, con adición de hielo, y a continuación se la sacude por 10 veces con 250 cc cada vez de sosa cáustica con hielo. Los extractos básicos, combinados, se sacuden con 1000 cc de éter y, después de la adición de hielo, se acidifican a punto congo con
10. ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se recoge en dos partidas de 1000 cc de éter cada una. Se lava la solución etérea con agua, hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente bajo presión reducida. Luego se disuelve el residuo en caliente en 600 cc de
15. éter isopropílico, se trata la solución, agitando, con 800 cc de éter de petróleo de punto de ebullición 60-80° y se agita a la temperatura ambiente por 2 horas. Se guarda el conjunto en el refrigerador durante la noche y luego se filtra el precipitado que se ha separado, se le lava con una mezcla, enfriada con hielo, de 50 cc de éter isopropílico y 500 cc de éter
20. de petróleo y se seca a 50° bajo presión reducida. Se obtiene 2-hidroxiimino-3'-metoxi-propiofenona en forma de cristales de color beige, con punto de fusión de 71-73°.
25. Después de destilar el disolvente, se recogen las



- aguas madres en 200 cc de tolueno y se cromatografía rápidamente en 1000 g de gel de sílice (tamaño granular, 0,2 a 0,5 mm). Con 4000 cc de tolueno se eluye un aceite, que se disuelve en 500 cc de tetracloruro de carbono y a continuación se enfría con hielo por 2 horas. El precipitado que se segrega se separa filtrando por succión. Se obtiene así otra
5. cantidad más de 2-hidroxiimino-3'-metoxi-propiofenona, en forma de cristales de color beige, con punto de fusión de 70-72°.

10.

#### EJEMPLO 2

- Se disuelven en 100 cc de metanol 10 g de clorhidrato de 2-amino-3'-metoxi-propiofenona y, después de añadir
15. 1 g de carbón paladiado (al 5%), se sacude la solución a 50° y con 20 atmósferas (manométricas) de hidrógeno. Después de la absorción de 1 equivalente molar de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destila el disolvente. El residuo cristalino obtenido se vuelve a disolver en
20. etanol/éter. Se obtiene clorhidrato de alcohol eritro-alfa--(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico, en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 173-175°.

La 2-amino-3'-metoxi-propiofenona empleada como material de partida puede prepararse así:

25.

Se disuelven en 6000 cc de metanol 384 g de 2-hidro-



- xiimino-3'-metoxi-propiofenona y se trata la solución, en frío, con 600 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de añadir 40 g de carbón paladiado (al 5%), se hidrogena la mezcla a la temperatura ambiente sin permitir que la temperatura de la reacción sobrepase los 30°. Después de la absorción de 2 equivalentes molares de hidrógeno, se separa el catalizador y se destila el disolvente. El residuo obtenido
5. se trata por 3 veces con una mezcla de 500 cc de etanol y 500 cc de benceno cada vez y se destila cada vez el disolvente. El nuevo residuo se trata, agitando, con 350 cc de éter acético y luego se guarda el conjunto en el refrigerador por unas 12 horas. El precipitado que se segrega se separa por filtración y se lava con éter acético, éter y éter de petróleo. Se obtiene clorhidrato de 2-amino-3'-metoxi-propiofenona, en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 173-174°. Por reprecipitación en etanol/éter, se obtienen cristales blancos de punto de fusión 177-178°.
- 10.
- 15.

La 2-amino-3'-metoxi-propiofenona puede obtenerse también así:

20. Se disuelven en 500 cc de éter absoluto 82 g de 3'-metoxi-propiofenona y se trata la solución, a gotas, a la temperatura ambiente y en el curso de unos 30 minutos, con 27,5 cc de bromo. A continuación se expulsa, mediante la introducción de nitrógeno, la mayor parte del bromuro de hidrógeno formado. Se vierte la solución etérea en 500 cc
- 25.



de agua helada, se la lava por dos veces con agua, una vez con solución de bicarbonato sódico y a continuación con agua hasta neutralidad y se la seca sobre sulfato sódico. Luego se destila el disolvente. La 2-bromo-3'-metoxi-propiofenona

5. obtenida en forma de un aceite de color amarillo claro, hierve a  $98-106^{\circ}/0,01$  mm.

Una solución de 334 g de la 2-bromo-3'-metoxi-propiofenona en 500 cc de dimetilformamida se trata en porciones con un total de 267,2 g de ftalimida potásica, mientras

10. se agita y se refrigera. Se prosigue la agitación de la mezcla durante 2 horas, a  $70^{\circ}$ , se destila el disolvente bajo presión reducida y se trata el residuo con 3000 cc de agua. Se separa por filtración el precipitado que se ha segregado y se le redissuelve en acetonitrilo. Se obtiene N-(m-metoxi-al

15. fa-metilfenacil)-ftalimida, en forma de cristales de color amarillo pálido, que funden a  $133^{\circ}$ .

60 g de la N-(m-metoxi-alfa-metilfenacil)-ftalimida se calientan en condiciones de reflujo, durante 20 horas, en una mezcla de 240 cc de ácido clorhídrico concentrado, 120

20. cc de ácido acético glacial y 120 cc de agua. A continuación se destila el disolvente, se trata el residuo con 500 cc de agua y luego con carbón activo y se destila otra vez el disolvente. El residuo cristalino se disuelve en 100 cc de etanol, se trata con 100 cc de éter y se guarda en el refrigera

25. dor durante unas 12 horas. Luego se separa por filtración el



precipitado que se ha segregado. El clorhidrato de 2-amino-3'-metoxi-propiofenona se obtiene en forma de cristales blancos, que funden a 177-178°.

5. EJEMPLO 3

- A 4,4 g de bromhidrato de 2-dibencilamino-3'-metoxi-propiofenona en una mezcla de 100 cc de metanol y 10 cc de agua se añaden 0,2 g de catalizador de carbón paladiado y la mezcla que así resulta se hidrogena a la temperatura ambiente. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra la mezcla reaccional para separar el catalizador y se destila el disolvente. Se alcaliniza el residuo a punto de fenolftaleína por adición de sosa cáustica 3-n y se le sacude con 100 cc de cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica, hasta neutralidad, con solución saturada de sal común y se la seca sobre sulfato magnésico. Luego se destila el disolvente. El alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico se obtiene en forma de cristales blancos, que funden a 110-111°, después de redisolución en éter.

El bromhidrato de 2-dibencilamino-3'-metoxi-propiofenona empleado como material de partida puede prepararse así:

25. Se disuelven 24,3 g de 2-bromo-3'-metoxi-propiofe-



- nona en 200 cc de tolueno y, después de la adición de 40 g de dibencilamina, se mantiene la solución en condiciones de reflujo por unas 15 horas. Después de enfriar, se separa por filtración el bromhidrato de dibencilamina que se ha segregado, se destila el disolvente, se disuelve el residuo en 100 cc de etanol y se enfría la solución. Se separa por filtración el bromhidrato de dibencilamina que se ha segregado una vez más y se destila el disolvente. El aceite obtenido se disuelve en un exceso de ácido bromhídrico acuoso, se sacude con 2 x 250 cc de éter y se concentra la solución ácida así obtenida. El bromhidrato de 2-dibencilamino-3'-metoxipropiofenona resultante se redisuelve en etanol, y se obtienen cristales blancos que funden a 189-190°.

15. EJEMPLO 4

- Se disuelven en 100 cc de metanol 4,0 g de alcohol eritro-alfa-[1-(dibencilamino)-etil]-m-metoxibencílico racémico, se trata la solución con 1 equivalente molar de ácido N-clorhídrico y, después de añadir 200 mg de carbón paladiado (al 5%), se hidrogena a la temperatura ambiente. Una vez absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destila el disolvente. El residuo se alcaliniza con solución saturada de carbonato sódico y se sacude por dos veces con 50 cc de éter.



Se lava la solución etérea con solución de sal común, hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente el residuo oleoso cristaliza después de rociadura con éter isopropílico. Reprecipitando en éter isopropílico, se obtiene alcohol eritro-alfa-(1-aminóetil)-m-metoxi-bencílico racémico, en forma de cristales blancos, que funden a 110-111º.

El alcohol eritro-alfa-[1-(dibencilamino)-etil]-m-metoxi-bencílico racémico empleado como material de partida puede prepararse así:

Se disuelven en 100 cc de metanol 4,4 g de bromhidrato de 2-dibencilamino-3'-metoxi-propiofenona y, con agitación y refrigeración, se añade en porciones un total de 1 g de borchidruro sódico. Se agita el conjunto a la temperatura ambiente por 2 horas más, se destila el disolvente bajo presión reducida, se trata el residuo con agua y se sacude con 50 cc de éter por dos veces. Se lava la solución etérea con agua, hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. Reprecipitando el residuo en éter isopropílico, se obtiene alcohol eritro-alfa-[1-(dibencilamino)-etil]-m-metoxi-bencílico racémico, en forma de cristales blancos, que funden a 103-104º.

#### EJEMPLO 5

25. A 5 g de clorhidrato de alcohol eritro-alfa-(1-



- bencilaminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico en una mezcla de 100 cc de metanol y 10 cc de agua se añaden 250 mg de carbón paladiado (al 5%) y se hidrogena a la temperatura ambiente la mezcla que así resulta. Después de la elaboración final de la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 4,
5. se obtiene alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico, en forma de cristales blancos, que funden a 110-111° después de redisolución en éter isopropílico.
10. El clorhidrato de alcohol eritro-alfa-(1-bencilaminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico utilizado como compuesto de partida puede prepararse así:
- Se disuelven en 200 cc de benceno absoluto 24,3 g de 2-bromo-3'-metoxi-propiofenona y, después de añadir
15. 21,5 g de bencilamina, se agita a 40° por unas 12 horas. Se destila el disolvente, se trata el residuo con 200 cc de éter, se separa por filtración el bromhidrato de bencilamina formado, se disuelve el filtrado en ácido clorhídrico normal y se sacude la solución, por dos veces, con 250
20. cc de éter. Después del enfriamiento, se alcaliniza con bicarbonato sódico la solución ácida obtenida y se la sacude por dos veces con 250 cc de éter. Se lava la solución etérea con solución de sal común, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. Tratando el residuo con
25. ácido clorhídrico etanólico y redisolviéndolo en etanol/é



ter, se obtiene clorhidrato de 2-bencilamino-3'-metoxi-propiofenona, en forma de cristales blancos, que funden a 178-179°.

5. 3 g del clorhidrato de 2-bencilamino-3'-metoxi-propiofenona se disuelven en 100 cc de etanol y se tratan en porciones con un total de 0,7 g de bicarbonato sódico, mientras se agita y se refrigera. Después de agitar a la temperatura ambiente por 2 horas, se destila el disolvente, se trata el residuo con 50 cc de agua y se sacude dos veces con 50 cc de éter acético. Se lava con solución de sal común la fase de éter acético, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. Después de rociar con éter isopropílico, se obtiene alcohol eritro-alfa-(1-bencilaminoetil)-n-metoxibencílico racémico, en forma de cristales blancos, que funden a 122-123°.

El alcohol eritro-alfa-(1-bencilaminoetil)-n-metoxibencílico racémico puede obtenerse también así:

20. Se disuelven en 50 cc de metanol 1,4 g de alcohol eritro-alfa-[1-(1-bencilamino)-etil]-n-metoxibencílico racémico, se trata la solución con 1,5 cc de ácido clorhídrico 3-n y, después de añadir 100 mg de carbón paladado (al 5%), se hidrogena a la temperatura ambiente. Una vez absorbidos 2 equivalentes molares de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destila el disolvente. El residuo se trata con solución saturada de carbo-
- 25.



nato sódico y se sacude con 100 cc de éster acético. La solución de éster acético se lava con solución de sal común y se seca sobre sulfato sódico. Destilando el disolvente, se obtiene un residuo cristalino, que se vuelve a disolver en éter isopropílico. El alcohol eritro-alfa-(1-bencilamino-etil)-m-metoxi-bencílico racémico obtenido funde a 122-123°. El clorhidrato respectivo funde a 162-163° después de redisolución en etanol/éter.

10. El alcohol eritro-alfa-(1-bencilaminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico puede obtenerse también así:

15. A 1 litro de amoníaco líquido se añaden en porciones 23 g de sodio. Cuando todo ha entrado ya en disolución, se hace pasar acetileno gaseoso, seco, hasta que la mezcla reaccional está decolorada. Luego se hace pasar acetileno gaseoso durante una hora y a continuación, en el curso de una hora y con agitación continua, se añade gota a gota una solución de 135 g de m-metoxibenzaldehído en 100 cc de éter absoluto. Se destila el amoníaco, se añade al residuo agua helada y se acidifica la mezcla a punto de rojo congo por la adición de ácido clorhídrico 5-n. Se sacude la mezcla con 100 cc de éter, se lava con agua la solución etérea, hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo obtenido se recoge en 30 veces su peso de gel de sílice (tamaño granular, 0,2 a 0,5 mm) y se eluye con una mezcla de tolueno/és

20.

25.



ter acético 9:1. Se obtiene *m*-metoxi-feniletinil-carbinol, que hierve a 80-82°/0,02 mm,  $n_D^{23} = 1,5537$ .

- 39 g del *m*-metoxi-feniletinil-carbinol se disuelven en 500 cc de metanol y a esta solución se añaden
5. 6,55 g de óxido mercuríco II. Agitando, se agregan en el curso de 15 minutos 457 cc de ácido sulfúrico 3-n y se mantiene la mezcla reaccional a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Luego se destila el metanol y se recoge la fase acuosa en 500 cc de éter. La solución etérea se lava
10. con agua, hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo oleoso se recoge en 30 veces su peso de gel de sílice (tamaño granular, 0,2 a 0,5 mm) y se eluye con tolueno/éster acético 9:1.

- El alcohol alfa-acetil-*m*-metoxi-bencílico resultante hierve a 81-85°/0,02 mm,  $n_D^{23} = 1,5358$ .

- 5 g del alcohol alfa-acetil-*m*-metoxi-bencílico se disuelven en 50 cc de tolueno y a esta solución se añaden 2,68 g de bencilamina. Se mantiene la mezcla a temperatura de reflujo por una hora, se destila el disolvente y se disuelve en 50 cc de etanol el alcohol alfa-(1-benciliminoetil)-*m*-metoxi-bencílico, oleoso, que resulta. A esta solución se añade 1 g de borohidruro sódico. Se deja la mezcla en reposo por 2 horas a la temperatura ambiente y luego se destila el disolvente. Al residuo se añaden 20
20. cc de agua, y la mezcla obtenida se sacude con 50 cc de
- 25.



- cloruro de metileno. Se seca sobre carbonato potásico la solución de cloruro de metileno y se destila el disolvente. Después de rociadura con alcohol isopropílico, cristaliza el residuo oleoso. El alcohol eritro-alfa-
5. (1-bencilaminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico se obtiene en forma de cristales blancos, fundentes a 122°.

#### EJEMPLO 6

10. Se disuelven 4,4 g de clorhidrato de 2-bencilamino-3'-metoxi-propiofenona en una mezcla de 100 cc de metanol y 10 cc de agua y, después de añadir 0,2 g de carbón paladiado (al 5%), se hidrogena a 35°. Una vez absorbidos 2 equivalentes molares de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destila el disolvente.
15. El residuo se trata con 20 cc de solución saturada de carbonato sódico y se sacude por dos veces con 50 cc de éster acético. La fase de éster acético se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo oleoso cristaliza después de rociadura con éter isopropílico. Redisolviendo en éter isopropílico, se obtiene alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico, que funde a 110°-111°. El clorhidrato respectivo de este compuesto funde a 173-
20. 175° después de redisolución en etanol/éter.
- 25.



EJEMPLO 7

- Se disuelven 12,2 g de alcohol alfa-(1-nitroetil)-*m*-metoxi-bencílico en una mezcla de 150 cc de demetanol absoluto y 4,5 cc de ácido acético glacial y, después de añadir 1,2 g de carbón paladiado (al 5%), se hidrogena a la temperatura ambiente. Después de separar el catalizador por filtración, se destila el disolvente, se disuelve el residuo en solución 3-*n* de ácido clorhídrico y se sacude por dos veces con 250 cc de éter. Se alcaliniza a punto de fenolftaleína, con sosa cáustica 3-*n*, la fase ácida y se la sacude por dos veces con 100 cc de éter. La fase etérea se lava hasta neutralidad con solución de sal común, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El residuo se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Destilando el disolvente, se obtiene clorhidrato de alcohol alfa-(1-aminoetil)-*m*-metoxi-bencílico como una mezcla de las dos formas, la eritro racémica y la treo racémica. El compuesto obtenido se redisuelve fraccionadamente en etanol/éter, y se obtiene así clorhidrato de alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-*m*-metoxi-bencílico racémico, que funde a 173-175°.

El alcohol alfa-(1-nitroetil)-*m*-metoxi-bencílico empleado como compuesto de partida puede prepararse así:

25. Se añade a gotas una solución de metilato sódico (preparada previamente a partir de 4,83 g de sodio y



- 75 cc de metanol absoluto) a una solución, enfriada con hielo, de 13,6 g de m-metoxibenzaldehído, 200 cc de etanol absoluto, 200 cc de benceno absoluto, 14,75 g de piridina absoluta y 11,25 g de nitroetano. A continuación se agita la mezcla a
5. 0° por 2 horas y a la temperatura ambiente por 2 horas más y se le añade a gotas una solución de 43,2 cc de ácido acético glacial en 40 cc de metanol absoluto. Se destila a 30° y bajo presión reducida la mayor parte del disolvente y se recoge el residuo en 250 cc de éster acético. A continuación se lava
10. la fase orgánica, sucesivamente, con agua, solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente a 30° y bajo presión reducida. El alcohol alfa-(1-nitroetil)-m-metoxi-bencílico resultante representa una mezcla de diastereómeros y a continuación se reduce direc-
15. tamente.

#### EJEMPLO 8

- Se disuelven 900 g de alcohol eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico racémico y 750 g de ácido D(-)-mandélico en 24000 cc de etanol absoluto, con calentamiento a 50°C. A continuación se deja reposar el conjunto a la
20. temperatura ambiente por 2 días. Se filtra el precipitado que se ha separado, se le lava con 500 cc de etanol absoluto y luego con 500 cc de éster absoluto y se le seca bajo presión



- reducida, a 50°. Se obtiene D-mandelato de alcohol (-)-eritro-  
alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico, de punto de fusión  
155-156°,  $[\alpha]_D^{25} = -67,5^\circ$  (c = 1,0 en metanol). Este  
último compuesto se sacude con una mezcla de 1000 cc de sosa  
5. cáustica 3-n y 1000 cc de cloroformo hasta que todo ha entra-  
do en disolución. Se sacude la solución acuosoalcalina,  
una vez más, con 200 cc de cloroformo, por tres veces, y los  
extractos clorofórmicos, combinados, se lavan por tres veces  
con 200 cc de solución de sal común y se secan sobre sulfato  
10. sódico. Se destila el disolvente y se vuelve a disolver en  
1200 cc de éter isopropílico el residuo cristalino resultante.  
Se obtiene alcohol (-)-eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-  
-bencílico, en forma de cristales blancos, que funden a  
76-77°,  $[\alpha]_D^{25} = -29,3^\circ$  (c = 1,0 en ácido clorhídrico 0,5-n).  
15. De las aguas madres pueden obtenerse ulteriores cantidades de  
alcohol (-)-eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico. Por  
tratamiento del alcohol (-)-eritro-alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-  
-bencílico con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el  
respectivo clorhidrato, que funde a 136-137°,  $[\alpha]_D^{25} =$   
20.  $-25,7^\circ$  (c = 1,0 en agua).

Las aguas madres etanólicas obtenidas después de  
la separación del D-mandelato de alcohol (-)-eritro-alfa-  
-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico se evaporan hasta sequedad  
y el residuo se trata con 2000 cc de sosa cáustica 3-n y se  
25. sacude hasta que todo se ha disuelto. Se sacude la solución



- alcalina por tres veces con 200 cc de cloroformo y los extractos clorofórmicos, combinados, se lavan por tres veces con 300 cc cada vez de solución saturada de sal común y se secan sobre sulfato sódico. Se destila el disolvente, se disuelve el residuo, con calentamiento, en 1700 cc de éster acético, se le enfría con hielo y se separa por filtración el precipitado que entonces se segrega. Se concentran las aguas madres, se disuelve en 1200 cc de éter isopropílico caliente el aceite obtenido, se deja reposar la solución a la temperatura ambiente y se separa por filtración el precipitado que entonces se segrega. El alcohol (+)-eritro-alfa-(1-aminoetil)-*m*-metoxi-bencílico se obtiene en forma de cristales blancos, que funden a 76-77°,  $[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ$  (c = 1,0 en ácido clorhídrico 0,5-n). Por tratamiento del alcohol (+)-eritro-alfa(1-aminoetil)-*m*-metoxi-bencílico con ácido clorhídrico etanólico, se obtiene el respectivo clorhidrato, en forma de cristales blancos, que después de redisolución en etanol/éter funden a 134-135°,  $[\alpha]_D^{25} = +24,8^\circ$  (c = 1,0 en agua).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9

20. Preparación de pastillas de la composición siguiente:



	Clorhidrato de alcohol (-)-eritro-alfa- -(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico	10 mg
	Lactosa	129,0 mg
	Almidón de maíz	50,0 mg
5.	Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
	Peso por pastilla	200,0 mg

- Se mezcla bien la sustancia activa con la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado, en una mezcladora apropiada. Se pasa luego la mezcla por una máquina desmenzadora, se la devuelve a la mezcladora y se forma con agua una pasta espesa. Se exprime la masa húmeda a través de un tamiz N° 12, se la esparce sobre papel y se la seca a 45°, a continuación, se mezcla bien el granulado seco con el estearato cálcico en la mezcladora y se forman pastillas por compresión.
- 10.
- 15.

#### EJEMPLO 10

Preparación de una solución parenteral de la composición siguientes

20.		<u>por 1 cc</u>
	Clorhidrato de alcohol (-)-eritro- -alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico	10 mg
	Ester metílico de ácido p-hidroxiben- zoico	0,8 mg



Ester propílico de ácido p-hidro- xibenzoico	0,2 mg
Agua despirogenizada c.s. hasta	1 cc.

5. Se disuelven los ingredientes en una parte del agua despirogenizada, se ajusta la solución al volumen final con agua despirogenizada y se la filtra. Al cabo de 24 horas de reposo, se vuelve a filtrar la solución y se la envasa en ampollas. Se cierran éstas bajo gaseado de nitrógeno y se esterilizan a 120°C durante 20 minutos.

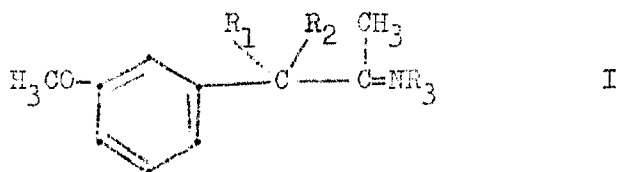


### REIVINDICACIONES

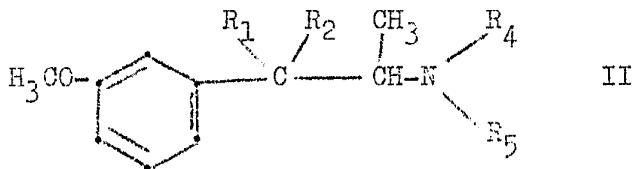
Se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 7014/68 del 10 de Mayo de 1968.

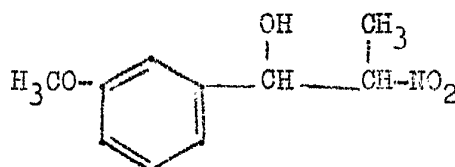
5. 1. Procedimiento para la preparación de alcohol alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico, que se halla a lo menos parcialmente en configuración (-)-eritro, o de una sal de adición de ácido de este compuesto, caracterizado por reducirse un compuesto de las fórmulas generales

10.



15.





5. donde  $R_1$  representa hidroxilo;  $R_2$  representa hidrógeno, o bien  $R_1$  y  $R_2$ , juntos, representan un grupo oxo;  $R_3$  representa hidrógeno, hidroxilo o bencilo; y  $R_4$  y  $R_5$  representan cada uno, individualmente, hidrógeno o bencilo; hallándose presentes en la configuración (-)-eritro, a lo menos parcialmente, los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula II en los que  $R_1$  representa hidroxilo; y, cuando  $R_1$  representa hidroxilo, uno a lo menos de los radicales  $R_4$  y  $R_5$  significa bencilo,
- 10.
15. o una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula II, aislarse luego del producto obtenido de la reacción, si se desea, la forma eritro, separarse de un racemato eritro resultante, si se desea, el antípoda (-) y convertirse una base resultante, si se desea, en una sal de adición de ácido.
- 20.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-



terizado en que la reducción se efectua con ayuda de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación como el carbón paladiado o el dióxido de platino.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula I en el que  $R_3$  representa hidroxilo o un compuesto de partida de la fórmula II o III y efectuarse la reducción con adición de ácido.
10. 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II o III que se halla en configuración eritro racémica o aislarse la forma eritro racémica, de manera ya de si conocida, del producto de reacción obtenido.
15. 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por emplearse un compuesto de partida que se halla en la configuración (-)-eritro o separarse el antípoda (-), de manera ya de si conocida, de un racemato eritro resultante.
20. 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hidrogenarse 2-hidroxiimino-3'-metoxi-propiofenona en un alcohol inferior, con adición de ácido mineral y con ayuda de hidrógeno libre y carbón paladiado.



7. Procedimiento para la preparación de alcohol alfa-(1-aminoetil)-m-metoxi-bencílico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Junio de 1968

p.a.

**JAIMÉ ISERRA**  
E D