

368725

24 JUN



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C 07
GRUPO A 61
SECCION C
SUBSECCION K

PATENTE DE INVENCION

Case 6493/1+2

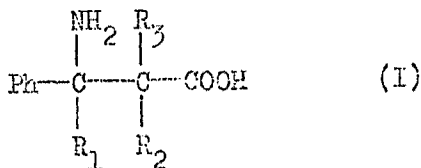
# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS  $\beta$ -AMINOALCANO CARBOXILICOS.

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a ácidos  $\beta$ -aminoalcanocarboxílicos de fórmula





- en la que Ph significa un resto fenilo que muestra, como mínimo, un grupo hidroxil y cada uno de los restos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, en forma de mezclas de isómeros ó de isómeros puros, bajo la condición de que los compuestos de fórmula I, donde Ph significa el resto monohidroxifenilo ó el resto 3,4-dihidroxifenilo, y cada uno de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, se presenten en forma de antípodas ópticamente activos, así como las sales de tales compuestos.
- 5.
- 10.

- En los compuestos mencionados puede contener el resto Ph, además de los grupos hidroxil indicados, ulteriores grupos hidroxil, por ejemplo, libres ó funcionalmente modificados, así como grupos de alquilo inferior ó trifluormetilo como sustituyentes. Grupos hidroxil funcionalmente modificados, son, por ejemplo, los grupos hidroxil eterizados, en primer lugar, los grupos hidroxil eterizados por restos alifáticos ó aralifáticos, tales como los grupos alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos metoxil, etoxil, n-propiloxil, isopropiloxil ó butiloxil, los grupos alquilenoxil inferior, por ejemplo, los grupos aliloxil, los grupos alquilendoxil inferior, por ejemplo, los grupos metilendioxil, ó los grupos fenilalcoxi inferior, por ejemplo, los grupos benciloxil ó los grupos hidroxil esterificados, especialmente los grupos hidroxil esterificados con hidrácidos halogenados ó ácidos alcano inferior carboxílicos, tales como átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor ó de cloro, así como de bromo, ó
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



24 JUN. 1969

5. grupos alcanciloxi inferior, por ejemplo, los grupos acetiloxi ó propioniloxi. Grupos de alquilo inferior son, por ejemplo, los restos metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, n-butilo, ó terc.butilo. Los sustituyentes que llevan carbono muestran preferentemente hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono.

10. En primer lugar significa Ph el resto 3,4-dihidroxifenilo, tal como el resto 2,6-dihidroxifeno- ó el resto 3,4,5- ó 2,3,4-trihidroxifenilo, pero también el resto 4-, especialmente el resto 2- ó 3-hidroxifenilo.

15. Un grupo alquilo inferior representador de los restos  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$  tiene, por ejemplo, el significado arriba indicado y es en especial un grupo metilo.

20. Los compuestos se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros ó de isómeros puros. Tales mezclas son, en primer lugar, los racematos, los isómeros puros, son los antípodas ópticamente activos; mediante sustitución adecuada se pueden presentar los compuestos en forma de diastereoisómeros ó de las mezclas de los mismos.

25. Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas.

30. Además de una componente sedante muestran efectos especialmente reductores de la presión sanguínea, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en las ratas renal hipertónicas, en dosis de aproximadamente 0,1 g/kg hasta

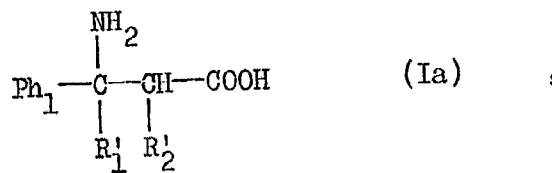


24 JUN. 1969

- aproximadamente 0,3 g/kg p.o. Aquí se observó que, contrario a los compuestos de estructura similar con una agrupación ácido  $\alpha$ -aminocarboxílico no se influencia el contenido de catecolamina del corazón. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, en primer lugar como agentes de eficacia hipertensora.
- 5.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula

10.

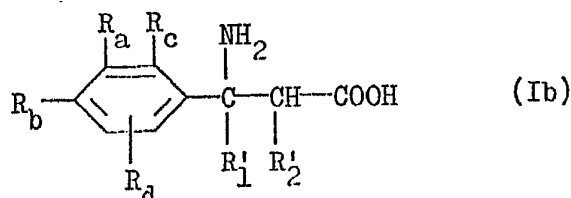


- donde  $\text{Ph}_1$  significa un resto monohidroxi ó dihidroxi, en caso dado sustituido por grupos hidroximetilo ó trifluormetilo y/ó átomos de halógeno, especialmente el resto 2- ó 3-hidroxifenilo ó el resto 3,4-dihidroxi-fenilo, y cada uno de los restos  $\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_2$  significa un átomo de hidrógeno ó un grupo metilo, en la forma de mezcla de isómeros ó de isómeros puros, bajo la condición de que los compuestos de la fórmula Ia, donde  $\text{Ph}_1$  significa el resto monohidroxifenilo ó el resto 3,4-dihidroxifenilo y cada uno de los restos  $\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_2$  significa hidrógeno, se presentan en forma de sus antípodas ópticamente activos, ó las sales, especialmente las sales no tóxicas de aplicación farmacéuticamente de los
- 15.
- 20.



mismos.

Propiedades antihipertensivas especialmente destacadas las muestran los compuestos de fórmula



5. donde uno de los restos  $R_a$ ,  $R_b$  ó  $R_c$  significa un grupo hidroxil y cada uno de los otros significa hidrógeno ó un grupo hidroxil,  $R_d$  significa hidrógeno ó un grupo hidroxil, metoxil, metilo ó trifluorometilo ó un átomo de halógeno y cada uno de los
10. grupos  $R'_1$  y  $R'_2$  significa un átomo de hidrógeno ó un grupo metilo en forma de mezclas de isómeros ó de isómeros puros, bajo la condición, de que los compuestos de fórmula Ib, donde cada uno de los restos  $R_d$ ,  $R'_1$  y  $R'_2$  significa hidrógeno y uno de los
15. restos  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  significa un grupo hidroxil y el otro hidrógeno ó  $R_a$  y  $R_b$  representan ambos grupos hidroxil y  $R_c$  significa hidrógeno, se presentan en forma de sus antípodos ópticamente activos, ó las sales, especialmente las sales no tóxicas de aplicación farmacéutica de los mismos.
- 20.

Propiedades reductoras de la presión sanguínea, especialmente valiosas, las muestran los antípodos ópticamente activos farmacológica-



- mente más eficaces del óxido del ácido  $\beta$ -amino-  
 $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico ó sus sales,  
especialmente las sales no tóxicas de aplicación  
farmacéutica. Estos compuestos muestran, en el en-  
5. sayo con animales, por ejemplo, en las ratas renal  
hipertónicas, en administración oral en dosis de  
0,1 g/kg hasta 0,3 g/kg, un excelente efecto reduc-  
tor de la presión sanguínea con reducida toxicidad.  
Efectos similares las muestran también los anti-  
10. podas ópticamente activos del ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -  
(2-hidroxi-fenil)-propiónico y del ácido  $\beta$ -amino-  
 $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico, así como el ácido  
 $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4,5-trihidroxi-fenil)-propiónico,  
el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(2,3,4-trihidroxi-fenil)-pro-  
15. piónico, el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(2,6-dihidroxi-fenil)-  
propiónico, el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-  
-fenil)-butírico, el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-  
-fenil)- $\alpha$ -metil-propiónico y el ácido  $\beta$ -amino-  
- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)- $\alpha$ -metil-propiónico en  
20. la forma de mezclas de isómeros ó de isómeros puros,  
así como sus sales, especialmente las sales no  
tóxicas de aplicación farmacéutica de los com-  
puestos de arriba.

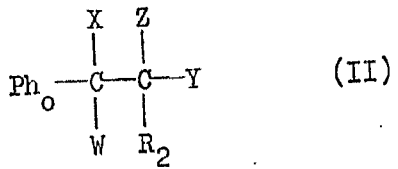
- Los compuestos de la presente invención  
25. se pueden preparar en forma en sí conocida, por  
ejemplo, si en un compuestos de fórmula



24 JUN 1969

donde  $Ph_0$  tiene el mismo significado como el grupo  $Ph$  ó representa un resto transformable en éste,  $X$  significa el grupo amino ó un resto transformable en éste,  $W$  tiene el significado de  $R_1$  ó junto con  $X$  y el átomo de carbono común representa una agrupación transformable en el grupo aminometilénico ó junto con  $Z$  representa un enlace C-C,  $Y$  significa el grupo carboxilo ó un resto transformable en éste, ó junto con  $X$  y los átomos de carbono que lleven los dos grupos  $X$  e  $Y$ , en caso dado, posteriores miembros de anillo dissociables forman un anillo como mínimo de 4 miembros, hidrolítica ó hidrogenolíticamente dissociable, suministrador de la agrupación de fórmula

15.



$Z$  tiene el significado de  $R_3$  ó significa un grupo sustituible por hidrógeno ó junto con  $W$  significa un enlace C-C, y  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, bajo la condición de que como mínimo uno de los restos  $Ph_0$ ,  $X$ , en caso dado, junto con  $W$  ó bien con  $Y$ ,  $Y$ , en caso dado, junto con  $X$  y  $Z$ , en caso dado, junto con  $W$  representan un resto transformable en el grupo  $Ph$ , en el grupo amino, en el grupo carboxilo ó bien en un átomo de hidrógeno, como mínimo este uno de los restos  $Ph_0$ ,  $X$ , en caso dado,

25.



- junto con W ó bién con Y, Y, en caso dado, junto con X ó Z, en caso dado, junto con W se transforman en el grupo Ph, en el grupo amino, en el grupo carboxilo ó bién en un átomo de hidrógeno y las mezclas de isómeros obtenidas, sí se desean, en todos los casos, sin embargo, los racematos obtenidos de los compuestos de fórmula I, donde Ph representa el resto monohidroxifenilo ó el resto 3,4-dihidroxifenilo y cada uno de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa hidrógeno, se separan en los distintos isómeros y/ó, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en otros de fórmula I y/ó, sí se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales ó las sales obtenidas en los compuestos libres ó en otras sales.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un resto  $Ph_0$  transformable en el grupo Ph lleba como mínimo un resto transformable en un grupo hidroxil libre. Uno de éstos puede ser, entre otros, un grupo hidroxil eterizado, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo metoxi, que se puede transformar en el grupo hidroxilo por hidrólisis, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como un hidrácido halogenado, especialmente el ácido bromhídrido, ó con una sal formada de una base débil y de un ácido fuerte, tal como una base orgánica, especialmente una amina terciaria ó una base heterocíclica y un ácido mineral, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, piridina-hidrocloruro. Un grupo hidroxil eterizado puede significar también un  $\alpha$ -arilalcoxi, tal como
- 20.
- 25.
- 30.



el grupo benciloxi, que por hidrogenólisis, tal como tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, un catalizador de paladio, se puede transformar en un grupo hidroxilo.

- Asimismo transformables en grupos hidroxilo
5. libres por hidrólisis son los grupos aciloxi, tales como los grupos hidroxilo esterificados con ácido orgánicos carboxílicos ó sulfónicos, ó también por monoésteres del ácido carbónico; aquí se saponifican tales grupos aciloxi preferentemente en presencia de un agente alcalino. Otros grupos hidroxilo, acilados, por ejemplo, por grupos carbobenzoxi, se pueden transformar también por hidrogenólisis en el grupo hidroxilo libre.

15. El grupo X puede representar un resto transformable en forma en sí conocida en el grupo amino, por ejemplo, por reducción, hidrólisis, hidrazinolisis, hidrogenólisis, tratamiento con ácido ó amonólisis. Los grupos nitro, nitroso ó ácido y, en especial, los grupos hidroxiamino se pueden transformar reductivamente en el grupo amino, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como por catalizadores de níquel, por ejemplo, níquel-Raney, catalizadores de platino ó de paladio preferentemente sobre sustratos adecuados, con hidrógeno nascente ó con hidruros de metal ligero complejos, ó, en primer lugar, el grupo hidroxiamino con agentes de efecto reductor, tales como hidroxilamina.

30. Restos X transformables hidrolíticamente

24 JUN 1969



- en el grupo amino son, por ejemplo, los grupos acilamino, que muestran, ante todo, restos acilo fácilmente dissociables de ácido carboxílico ó tiocarboxílico, tales como los ácidos alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, el ácido fórmico, acético, ó trifluoracético, de ácidos orgánicos sulfónicos tales como los ácidos aromáticos sulfónicos, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico ó de semiderivados del ácido carbónico, tales como los correspondientes semiésteres ó -amidas, tales como los carbonatos de monoalquilo inferior, por ejemplo, de metilo ó etilo; los restos acílicos de la clase arriba mencionada se pueden dissociar hidrolíticamente, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida ó alcalina. Un resto terc.butiloxicarbonilamino, representante del grupo X, se puede dissociar, por ejemplo, bajo condiciones anhidro, mediante tratamiento con un ácido sdecusado, tal como el ácido trifluoracético. Además se puede transformar un grupo isocianato ó isotiocianato, representante del resto X, por hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con agua, en el grupo amino.

De un grupo ftalimido se puede liberar el grupo amino, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrazina, si se desea, en forma del hidrato.

En forma hidrogenolítica se pueden dissociar, por ejemplo, ciertos restos  $\alpha$ -arilalquilo sustituidores del grupo amino, tales como los restos bencilo ó tritilo, ó ciertos grupos hidroxicarbonilo



- eterizados, aciladores del grupo amino, tales como los grupos carbobenciloxi, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como por un catalizador de platino ó de paladio. Otros grupos amino acilados con ciertos semiésteres del ácido carbónico, tal como con grupos carbo- $\beta$ -halogeno-alcoxi inferior, especialmente grupos carbo-2,2,2-tricloroetoxi, se pueden transformar en el grupo amino, por ejemplo,
- 5.
- 10.
- 15.

- Amonolíticamente se puede transformar en el grupo amino, por ejemplo, un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción, representador del grupo X, tal como un átomo de halógeno por ejemplo, un átomo de cloro, especialmente de peso molecular más elevado, por ejemplo, un átomo de bromo ó de yodo, ó también un grupo sulfonilo orgánico, tal como un grupo sulfonilo alifático, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo ó 2-
- 20.
- 25.
- 30.

24 JUN. 1968



de amoniaco ó un amida de metal, tal como un amida de metal alcalino, por ejemplo un amida de litio, sodio ó potasio.

5. Una agrupación transformable de los grupos X y W, junto con el átomo de carbono común en el grupo aminometilénico, es, por ejemplo, un grupo hidroximinometilénico ó iminometilénico. Tales grupos se pueden transformar en el grupo aminometilénico deseado por reducción, bajo saturación simultanea del doble enlace  $N=C$ , por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado ó con un hidruro de metal complejo adecuado.
10. Un enlace formado en común por los grupos W y Z, mediante los cuales, entre los dos átomos de carbono sustituidos por éstos dos grupos se forma un doble enlace, se puede retirar reductivamente, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado.
15. Un resto Y se puede transformar en el grupo carboxilo, por ejemplo, por hidrólisis, tratamiento con ácido, hidrogenólisis, oxidación ó descarbonilización. Hidrolíticamente se pueden transformar en el grupo carboxilo libre, por ejemplo, los grupos carboxilo esterificados, tales como los grupos carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, carbo-metoxi ó carboetoxi, los grupos carboxilo ó tio-carboxilo amidados, tales como, por ejemplo, un grupo carbamilo ó tiocarbamilo en caso dado N-sustituido, por ejemplo, N-alquilizado ó los grupos
- 20.
- 25.
- 30.



ciano, pudiéndose efectuar la hidrólisis, según la clase del grupo Y, en presencia de medios alcalinos ó ácidos. Un grupo carboxilo esterificado, transformable en el grupo carboxilo, mediante tratamiento con ácido, en presencia de agua, por ejemplo, con ácido trifluoracético, es, por ejemplo, el grupo carbo-terc.-butiloxi.

Hidrogenolíticamente se pueden disociar, por ejemplo, ciertos grupos carboxilo esterificados, un grupo carbo-2-halógeno-ácoxi inferior, adecuado, tal como el grupo carbo-2,2,2-tricloroetoxi, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno nascente, producido, por ejemplo, por reacción de cinc ó acetato de cromo-II sobre ácido acético acuoso, un grupo carbo- $\alpha$ -fenilálcoxi inferior, tal como el grupo carbobenciloxi, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado. Mediante oxidación se pueden transformar en un grupo carboxilo, entre otros, un grupo carbinol ó formilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de oxidación adecuado, tal como una sal ú óxido de metal pesado, especialmente trióxido de cromo en medio ácido.

Un grupo carboxicarbonilo se puede des-carbonilizar al grupo carboxilo en la forma usual, por ejemplo, bajo condiciones ácidas, tal como en presencia de ácido sulfúrico.

Un grupo disociable Z es, por ejemplo, un grupo carboxilo que, mediante disociación de dióxido de carbono, por ejemplo, mediante pirólisis,



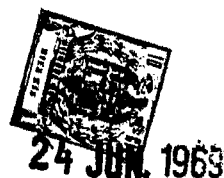
se puede sustituir por hidrógeno.

- Un anillo formado por los grupos X e Y junto con los dos átomos de carbono, que llevan éstos grupos y en caso dado ulteriores miembros de anillo dissociables, como mínimo con 4, preferentemente 4 hasta 6 miembros, hidrolítica ó hidrogenolíticamente dissociable, que en el producto final suministra la agrupación de fórmula IIa, se pueda
5. dissociar en forma en sí conocida, por ejemplo, hidrolítica ó reductivamente, bajo formación de los grupos carboxilo y amino libres deseados. Tales sistemas de anillo son, entre otros, el anillo lactama de 4 miembros que se puede dissociar por hidrólisis, preferentemente en medio ácido, por ejemplo, con ácido sulfúrico acuoso, así como un anillo isoxazolin-5-ona ó isoxazolidin-5-ona que se puede dissociar reductivamente en la forma deseada, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de
10. un catalizador, tal como un catalizador de níquel, paladio ó platino, en caso dado, bajo ulterior hidrólisis. También es adecuado el sistema de anillo de 4,5-dihidro-1,3-oxacin-6-ona para la disociación bajo liberación del grupo carboxilo y amino; se
15. puede transformar en la agrupación  $\alpha$ -carboxil- $\beta$ -amino deseada bajo condiciones hidrolíticas, preferentemente ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico.

- La separación de las mezclas isómeras
20. obtenidas en los isómeros puros se puede realizar
- 30.



- en forma en sí conocida. Los racematos obtenidos, en los cuales los grupos hidroxilares están, en caso dado, pasajeramente protegidos, por ejemplo, acilados ó eterizados se pueden transformar, por ejemplo, en sales, preferentemente en sales con bases ópticamente activas, tales como  $\alpha$ -fenil-etilamina ópticamente activa,  $\alpha$ -(1-naftil)-etilamina, quinina, cinconidina ó brucina, así como también en sales de adición de ácido con ácidos adecuados ópticamente activos; las mezclas obtenidas de sales diaestereoisómeras se pueden separar en las distintas sales debido a las diferencias fisico-químicas, por ejemplo, la solubilidad, la capacidad de cristalización, etc. y de las sales se pueden liberar los antípodos ópticamente activos.
- Los racematos obtenidos se pueden separar, además, en los antípodos ópticamente activos también mediante cristalización fraccionada, en caso dado en un disolvente ópticamente activo ó por cromatografía, especialmente cromatografía de capa delgada, en un material soporte ópticamente activo. Las mezclas de los compuestos diaestereoisómeros se separan en los compuestos isómeros puros en la forma usual, debido a sus diferencias fisico-químicas tales como la solubilidad, los puntos de ebullición, etc. por ejemplo mediante cristalización ó destilación fraccionada. Aquí se aisla ventajosamente el isómero puro farmacológicamente más eficaz, especialmente los antípodos ópticamente activos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



En los compuestos obtenidos se pueden transformar si se desea, dentro del margen de las definiciones de arriba, los sustituyentes del resto Ph entre sí. Así se pueden transformar, por ejemplo, los grupos hidroxí eterizados, tal como un grupo alcoxi inferior ó un grupo fenil-alcoxi inferior, en la forma usual, es decir por hidrólisis ó hidrogenólisis, en los grupos hidroxí libres.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- Las reacciones según el presente procedimiento se realizan en forma en sí conocida, pudiéndose transformar simultáneamente ó por etapas también más de una agrupación transformable en la forma deseada. Se trabaja empleando los agentes hidrolíticos, reductores ó hidrogenolíticos usuales, cuya selección se adapta, cada vez, a la clase de los restos Ph<sub>0</sub>, W, X, Y y Z a transformar, preferentemente en presencia de disolventes ó diluyentes ó mezclas de los mismos, además, si se desea ó si es necesario, bajo refrigeración ó a temperatura más elevada y/ó en presencia de sustancias de efecto catalítico y/ó agentes activadores y/ó bajo presión más elevada y/ó en la atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.

- 25.
- 30.
- La preparación de los productos de partida se efectúa, siempre que sean nuevos, en forma en sí conocida. Aquí se puede, por ejemplo, introducir un grupo X, por intercambio de otro grupo cuya posición asuma, pudiéndose, en caso dado proteger pasajeramente los grupos hidroxí libres



y/ó el grupo carboxi libre existente en el resto Ph.

- Los productos de partida, en los cuales Ph representa el resto transformable en el grupo Ph<sub>o</sub> se pueden obtener, por ejemplo, disociando la cadena lateral ácido β-amino-alcano inferior-carboxílico en los compuestos que contienen el resto Ph<sub>o</sub>, por ejemplo, según los procedimientos indicados. Los grupos hidroxí X esterificados, capaces de reacción, se pueden introducir, por ejemplo, por esterificación del correspondiente grupo hidroxí con agentes adecuados, tales como agentes de halogenización ó haluros de ácido sulfónico orgánico ó mediante adosamiento de un hidrácido halogenado al doble enlace de un compuesto ácido carboxílico α, β-insaturado. En los productos de partida en los cuales X representa un grupo hidroxí esterificado capaz de reacción se puede sustituir éste en la forma usual por otros restos transformables en un grupo amino, por ejemplo, mediante tratamiento con sales de metal alcalino ó amónicas correspondientes y adecuadas. Un grupo nitroso se puede introducir mediante tratamiento de un compuesto ácido β-oxoalcancarboxílico con hidroxilamina. Los grupos amino protegidos, tal como acilados ó sustituidos por grupos α-arilalquilo, se introducen generalmente en una etapa previa de la preparación de los productos de partida y entonces se sintetiza el resto de la molécula; como
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



24 JUN. 1969

- última etapa para la obtención de los compuestos de fórmula I se libera entonces el grupo amino. Lo mismo vale para los productos de partida con un grupo carboxilo Y funcionalmente modificado; éste se incorpora en la mayoría de los casos en una etapa previa, se introducen los restantes grupos en la molécula y después se libera el grupo carboxilo protegido. Un grupo carbinol ó formilo transformable oxidativamente en éste se puede obtener, por ejemplo, de un grupo carboxilo esterificado ó de un grupo halógeno carbonilo, preferentemente en una etapa previa mediante reducción adecuada. Una agrupación lactama formada por los grupos X e Y se puede obtener, por ejemplo, por disociación de alcohol de un éster de ácido  $\beta$ -amino-alcanimidico, mientras los compuestos isoxalin-5-ona se pueden formar mediante cierre de anillo de ésteres del ácido  $\beta$ -oximino-alcanocarboxílico en agente ácido y compuestos 4,5-dihidro-1,3-oxazin-5-ona mediante cierre de anillo de ésteres del ácido  $\beta$ -acetilamino-alcanimidico.

- Los productos de partida con un centro asimétrico se pueden emplear en forma de mezclas de isómeros, por ejemplo, de racematos ó de isómeros puros, por ejemplo, antípodos ópticamente activos; las mezclas isómeras de productos de partida se pueden transformar antes de la ulterior elaboración, por ejemplo, como arriba descrito, en los isómeros puros de los productos de partida.



- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales un producto de partida se emplea en forma de un derivado, por ejemplo, de una sal, ó se forma
5. bajo las condiciones de reacción, ó en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
10. Así se puede partir en forma especialmente conveniente de un compuesto de fórmula  $\text{Ph-C(R}_1\text{)=C(R}_2\text{)-COOH}$  (IIb) y hacerla reaccionar con un exceso en hidroxilamina, con lo que se forme intermedieria mente como producto de partida propiamente dicho
15. un ácido  $\beta$ -Ph- $\beta$ -hidroxiaminopropiónico de fórmula  $\text{Ph-C(R}_1\text{)(NHOH)-CH(R}_2\text{)-COOH}$  (IIc) que, por el exceso de la hidroxilamina existente, se reduce al ácido  $\beta$ -Ph  $\beta$ -amino-propiónico deseado. Además se forme, por ejemplo, un compuesto de fórmula  $\text{Ph-CH(NH}_2\text{)CH(COOH)-COOH}$  (IIId) utilizable como producto de
20. partida, como producto no aislado de la reacción de un aldehído de fórmula  $\text{Ph-CHO}$  (IIe) con amoníaco ó acetato amónico y ácido maléico en presencia de un alcohol inferior absoluto ó acuoso,
25. especialmente etanol ó isopropanol, ó de la reacción de una hidrobenzamida de fórmula  $\text{Ph-CH(N=CH-Ph)-N=CH-Ph}$  (IIIf) con ácido maléico en presencia de un alcohol inferior acuoso, tal como etanol;
30. bajo las condiciones de reacción, es decir, bajo



calentamiento, se disocia del producto de reacción de fórmula IID, también utilizable según la presente invención como material de partida, dióxido de carbono y se obtiene directamente el producto deseado.

5.

Convenientemente se emplean aquellos productos de partida que conducen a los compuestos mencionados al principio como especialmente valiosos.

10.

Según las condiciones de reacción y los productos de partida se obtienen los compuestos en forma libre ó en forma de sus sales. Las sales se pueden transformar en forma en sí conocida en los compuestos libres, las sales de adición de

15.

ácido, por ejemplo, por reacción con un medio básico, las sales metálicas ó amónicas mediante reacción con agentes ácidos; éstas reacciones de intercambio se pueden efectuar también en intercambiadores de iones (en forma sólida en columnas ó en forma líquida en distribución de contracorriente).

20.

Por otra parte pueden formar sales los compuestos libres obtenidos con ácidos inorgánicos ú orgánicos ó con metales, tales como metales alcalinos ó metales alcalino-térreos, así como amoníaco ó aminas adecuadas, preferentemente las sales de aplicación farmacéutica no tóxica. Para

25.

la preparación de las sales de adición de ácido se pueden emplear especialmente los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los hidrácidos halogenados,

30.



AN. 1969

- tales como el ácido clorhídrico ó el ácido bromhídrico, el ácido perclórico, el ácido nítrico ó el ácido tiociánico, los ácidos sulfúricos ó fosfóricos, ó los ácidos carboxílicos ú sulfónicos orgánicos,
5. tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxélico, maléico, succínico, maléico, fumérico, málico, tártrico, cítrico, hidroximaléico, dihidroximaléico, benzóico, fenilacético, 4-aminobenzóico, 4-hidroxibenzóico,
10. entranílico, cinámico, mandélico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxi-benzóico, 2-acetoxi-benzóico, nicotínico, isonicotínico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalinsulfónico,
15. n-ciclohexilsulfamínico ó sulfenílico, así como el ácido ascórbico, para la preparación de carbonatos, hidrogenocarbonatos ó hidróxidos de metal ó amonio, por ejemplo, los carbonatos, hidrogenocarbonatos ó hidróxido de metal alcalino, tal
20. como del sodio ó potasio, ó los correspondientes compuestos de metal alcalino-térreo, tal como calcio ó magnesio ó amoniaco, así como aminas tales alifáticas, por ejemplo, las alquilo inferior aminas, tales como la trimetil ó trietilamina.
25. La sales, tales como, por ejemplo, las sales de adición de ácido, con los ácidos arriba mencionados así como con otros ácidos, tales como los ácidos metálicos ó los compuestos nitroácido, se pueden emplear también para fines de limpieza,
30. separando las sales de la mezcla de reacción y ob-



24 JUN 1969

5. teniendo de ellas el compuesto libre. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres ó las sales, según sentido y finalidad, en caso dado, también las correspondientes sales ó bien los compuestos libres.

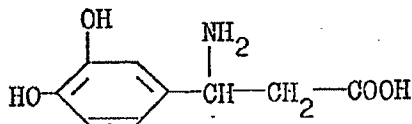
10. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes; las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

15. Una solución caliente de 9,9 g de sodio en 330 cc de etanol absoluto se mezcla con una solución caliente de 29,9 g de hidrocarburo de hidroxilamina en poca agua. Se enfría rápidamente, se separa por filtración de la sal común precipitada y el filtrado, que contiene 1 hidroxilamina libre, se hierve al reflujo con 29,9 g de ácido cafeínico.

20. Después de 1 hora se trata la solución de reacción hirviendo con carbón activo y se filtra. Al filtrado se le agregan otros 30 cc de agua y se sigue hirviendo al reflujo durante 4 horas. Después de enfriar se separa por filtración el material

25. cristalino precipitado que contiene el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$  (3,4-dihidroxifenil)-propiónico de fórmula



y se disuelve calentando en 20 cc de ácido clorhídrico etanólico 2-N. Al agregar éter se precipita el hidrocloreto del ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico del p.f.186°.

5. El racemato libre obtenido se transforma en la sal con una base ópticamente activa tal como (+)- $\alpha$ -feniletilamina, la mezcla obtenida se separa, por ejemplo, por cristalización fraccionada, en las sales de los atípodas ópticamente activos y de las sales se obtiene, mediante tratamiento con un agente ácido (+)- $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico y el ácido (-)- $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico libres que, si se desea, se puede transformar en sus sales.

15. Ejemplo 2

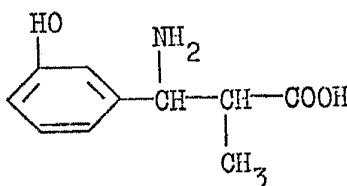
Una solución caliente de 7,25 g de sodio en 120 cc de etanol absoluto se mezcla con una solución caliente de 22 g de hidrocloreto de hidroxilamina en poca agua, después se enfría rápidamente.

20. El cloruro sódico precipitado se separa por filtración y el filtrado se mezcla con 10,2 g de ácido m-hidroxi- $\alpha$ -metilcinamónico y se hierve durante 8 días al reflujo, Después de enfriarse se separa por



24 JUN. 1969

filtración en vacío el material cristalizado y se lava con etanol. El ácido  $\beta$ -(3-hidroxifenil)- $\alpha$ -metil-propiónico así obtenido de fórmula



funde a 264-265°.

5.

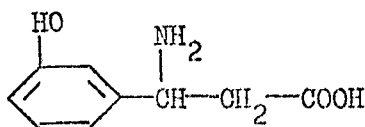
Ejemplo 3

10.

Una solución de 12 g de sodio en 400 cc de etanol absoluto se mezcla con una solución caliente de 26 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 25 cc de agua. Se enfría, se separa por filtración el cloruro sódico precipitado y el filtrado se mezcla con 33 g de ácido m-hidroxicinamónico. Se hierve durante 5 horas al reflujo, se deja reposar entonces durante 12 horas a temperatura ambiente y el precipitado cristalino se separa por filtración.

15.

Después de recrystalizar en agua funde el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxifenil)-propiónico de fórmula



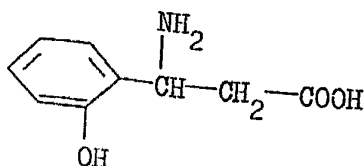


a 225+236°.

5. El racemato libre obtenido se transforma en la sal con una base ópticamente activa, tal como (+)- $\alpha$ -feniletilamina. La mezcla obtenida se separa, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en las sales de los antípodas ópticamente activos y de las sales se obtienen, mediante tratamientos con un agente ácido, el ácido (+)- $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico y (-)- $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico libres que, si se desea, se puede transformar en sus sales.
- 10.

Ejemplo 4

15. Una solución de 12 g de sodio en 400 cc de etanol absoluto se mezcla con una solución caliente de 26 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 30 cc de agua, El cloruro sódico precipitado se separa por filtración y el filtrado se mezcla con 29,2 g de ácido o-hidroxi-cinamónico. Se hierve durante otras 11 horas al reflujo, el precipitado se separa por filtración y se lava con etanol. Se obtiene así el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(2-hidroxi-fenil)-propiónico de fórmula
- 20.



que funde a 235.236°. El correspondiente hidrocloreuro



24 JUN. 1969

se obtiene tratando el compuesto libre con ácido clorhídrico etanólico 2-N en exceso y diluyendo con éter; el hidrocioruro del ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(2-hidroxi-fenil)-propiónico funde a 181-183°.

5. El racemato libre obtenido se transforma en la sal con una base ópticamente activa, tal como (+)- $\alpha$ -feniletilamina. La mezcla obtenida se separa, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en las sales de los antípodas ópticamente activos y
10. de las sales se obtienen, mediante tratamiento con un agente ácido, el ácido (+)- $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico y (-)- $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico libres que, si se desea, se puede transformar en sus sales.
15. La presente invención comprende asimismo los nuevos preparados farmacéuticos que contienen como agentes de efecto antihipertensivo los compuestos de fórmula I donde Ph, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, especialmente los compuestos de fórmula Ia donde Ph<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados y en primer lugar los compuestos de fórmula Ib donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados; son éstos especialmente el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico, el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(2-hidroxi-fenil)-propiónico ó el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico y el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)- $\alpha$ -metil-propiónico. Los compuestos arriba
20. mencionados de fórmula I, Ia y Ib y los mencionados
25. compuestos individuales se pueden emplear en los pre-
- 30.



24 JUN. 1969

parados farmacéuticos en forma de mezclas de isómeros ó de isómeros puros y/ó de sales no tóxicas de aplicación farmacéutica.

- Los nuevos preparados farmacéuticos contienen preferentemente desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 95 %, los preparados sólidos, por ejemplo, desde aproximadamente un 25 % hasta aproximadamente un 95 % y los preparados líquidos desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 25 % del compuesto farmacológicamente activo. Los preparados farmacéuticos sólidos, administrables en forma oral, por ejemplo, las tabletas, cápsulas ó grageas, contienen desde aproximadamente 0,2 g hasta aproximadamente 1,5 g, preferentemente desde aproximadamente 0,3 g hasta aproximadamente 1,0 g de la sustancia activa por unidad de dosificación; los preparados líquidos, tales como las soluciones ó suspensiones, contienen desde aproximadamente 0,05 g/cc hasta aproximadamente 0,2 g/cc de sustancia activa.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La presente invención comprende asimismo el tratamiento de la hipertonia mediante administración de los preparados farmacéuticos arriba mencionados; para éste tratamiento se emplean dosis diarias de aproximadamente 0,5 g hasta aproximadamente 5,0 g, preferentemente aproximadamente 1,5 g hasta aproximadamente 3 g de la sustancia farmacológicamente activa.

25.

30.



Los nuevos preparados farmacéuticos se preparan en forma en sí conocida, generalmente mezclando la sustancia activa con excipientes farmacéuticos, orgánicos ó inorgánicos, sólidos ó líquidos, que son adecuados para la administración enteral, por ejemplo oral, ó parenteral. Como excipientes entran en consideración aquellos que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, azúcar, tal como glucosa ó lactosa, féculas, tal como fécula de trigo, maíz ó arroz, ácido esteárico ó las sales del mismo, tales como el estearato de calcio ó de magnesio, el talco, los aceites vegetales, alcoholes bencílicos, la goma, los glicoles polialquilénicos y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden estar en caso dado esterilizados y/ó contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, de estabilización, de humectación ó emulsión, sales para variar la presión osmótica ó tampones. Además de los compuestos arriba mencionados, farmacológicamente eficaces, pueden contener los preparados farmacéuticos de la presente invención ulteriores sustancias terapéuticamente valiosas tales como, por ejemplo, otros agentes antihipertensivos, especialmente alcaloides Rauwolfia, tales como reserpina, rescinamina ó deserpidina y compuestos similares, tales como sirosingopina, alcaloides-Veratrum, tales como la germina ó protoberatrino, ó, ante todo, agentes sintéticos de efecto antihi-



24 JUN. 1969

5. hipertensivo y/o diurético tal como la clorotiacida, hidroc lorotiacida, ciclopentiácida ó compuestos análogos, 3-(3-sulfamilo-4-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolin-1-ona, hidralacina, dihidralacina, guanetidina ó bloqueadores de ganglios, tales como clorisondamina.

10. Los preparados farmacéuticos se describen con más detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 5

Tabletas, conteniendo 0,5 g de la sustancia activa, se preparen como sigue:

15. Composición (para 10000 tabletas)

hidrocloruro del ácido $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico.	5000 g
Lactosa	600 g
Fécula de trigo	200 g
20. Acido silícico coloidal	200 g
Celulosa microcristalina	670 g
Talco	300 g
Estearato de magnesio	30 g

25. Una mezcla del hidrocloruro del ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico de la lactosa, de la fécula de trigo y del ácido silícico coloidal se impulsan a través de un tamiz y se granula con una mezcla de etanol-agua. El granulado, secado y tamizado se mezcla homogéneamente con la celulosa microcristalina, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 30. 0,7 g de peso.



Ejemplo 6

Tabletas conteniendo 0,4 g de sustancia activa, se preparan como sigue:

Composición (para 2000 tabletas)

5.	Acido $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)- $\alpha$ -metil-propiónico	800 g
	Lactosa	120 g
	Fécula de trigo	40 g
	Acido silícico coloidal	40 g
	Celulosa microcristalina	134 g
10.	Talco	60 g
	Estearato de magnesio	6 g

Tabletas con un peso de 0,6 g se preparan según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

15.

N O T A

20.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes:

25.

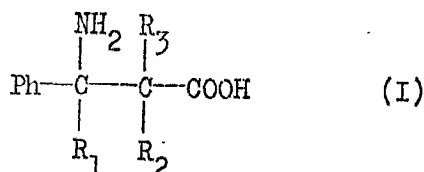
9340/68 de 24 de junio de 1.968, y de 29 de mayo de 1.969; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de



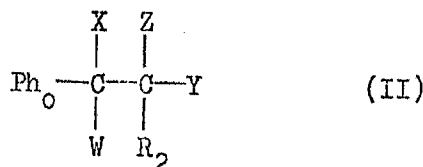
24

Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS  $\beta$ -AMINOALCANOCARBOXILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de ácidos  $\beta$ -aminoalcanocarboxílicos de fórmula



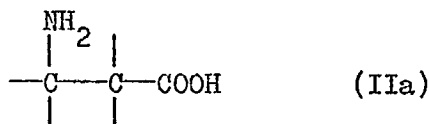
10. en la que Ph significa un resto fenilo, que muestra, como mínimo, un grupo hidroxilo y cada uno de los restos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  significan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros, bajo la condición de que los compuestos de fórmula I, donde Ph significa el resto monohidroxifenilo o el resto 3,4-dihidroxifenilo, y cada uno de los restos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  significa hidrógeno, se presenten en forma de antípodas ópticamente activos, así como sus sales, caracterizado
15. porque en un componente de fórmula





24 JUN 1969

- donde  $Ph_0$  tiene el mismo significado como el grupo Ph o representa un resto transformable en éste, X significa el grupo amino o un resto transformable en éste, W tiene el significado de  $R_1$  ó junto con X y el átomo de carbono común representa una agrupación transformable en el grupo aminometilénico ó junto con Z representa un enlace C-C, Y significa un grupo carboxilo o un resto transformable en éste, o junto con X y los átomos de carbono que llevan los dos grupos X e Y y en caso dado ulteriores miembros de anillo disociables forman un anillo como mínimo de 4 miembros, hidrolíticamente o hidrogenolíticamente disociables, suministrador de la agrupación de fórmula
- 5.
- 10.



- Z tiene el significado de  $R_3$  o representa un grupo sustituido por hidrógeno o junto con W significa un enlace C-C y  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, bajo la condición de que, como mínimo, uno de los restos  $Ph_0$ , X, en caso dado junto con W ó bien con Y, Y, en caso dado junto con X y Z, en caso dado junto con W representan un resto transformable en el grupo Ph, en el grupo amino, en el grupo carboxilo o bien en un átomo de hidrógeno, como mínimo éste uno de los restos  $Ph_0$ , X, en caso dado junto con W o bien con Y, Y, en caso dado junto con X, ó Z, en caso dado junto con W, se transforma en el grupo Ph, en el grupo amino, en el grupo carboxilo o bien en un átomo de hidrógeno y las mezclas de isómero ob.
- 15.
- 20.
- 25.



- tenidas, si se desea, en todos los casos, sin embargo, los racematos obtenidos de los compuestos de fórmula I, donde Ph significa el resto monohidroxifenilo o el resto 3,4-dihidroxifenilo y cada uno de los restos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, se separa en los distintos isómeros y/o, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en otros de fórmula I, y/o, si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales, o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales.
- 5.
- 10.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, en la que Ph significa un resto fenilo que lleve grupos hidroxilo y uno de los restos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa un grupo alquilo inferior y los otros un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros y sus sales y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro de fórmula I, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en un compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
- 15.
- 20.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo hidroxilo etericizado representa un resto del grupo  $PH_0$  transformable en el grupo hidroxilo libre, que se puede transformar hidrolítica o hidrogenolíticamente en el grupo
- 25.



hidroxi libre.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque un grupo hidroxi ete-  
rizado representa un resto del grupo Ph<sub>o</sub> trans-  
formable en el grupo hidroxi libre, que se puede  
transformar hidrolítica o hidrogenolíticamente en el  
grupo hidroxi libre.

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque un grupo aciloxi representa  
un resto del grupo Ph transformable en el grupo hidro-  
xi libre, que se puede transformar hidrolítica o  
hidrogenolíticamente en el grupo hidroxi libre.

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación  
ción 2, caracterizado porque un grupo aciloxi repre-  
senta un resto del grupo Ph<sub>o</sub>, que se puede trans-  
formar hidrolítica o hidrogenolíticamente en el  
grupo hidroxi libre.

20. 7.- Procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque X representa un resto transfor-  
mable por reducción, hidrólisis, hidrazinólisis,  
hidrogenólisis, tratamiento con ácido o amonólisis  
en el grupo amino libre.

25. 8.- Procedimiento según la reivindicación  
2, caracterizado porque X representa un resto trans-  
formable por reducción, hidrólisis, hidrozínólisis,  
hidrogenólisis, tratamiento con ácido o amonólisis  
en el grupo amino libre.

30. 9.- Procedimiento según la reivindicación  
7, caracterizado porque un grupo nitró, nitroso, azi-  
do e hidroxiamino representa un resto X transfor-



ble por reducción en el grupo amino y éste se transforma reductivamente en el grupo amino.

5. 10.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo nitro, nitroso, azido e hidroxiamino representa un resto X transformable por reducción en el grupo amino y éste se transforma reductivamente en el grupo amino.

10. 11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque un grupo hidroxiamino X se transforma, por tratamiento con hidroxilamina, en el grupo amino.

15. 12.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque un grupo hidroxiamino X se transforma, por tratamiento con hidroxilamina, en el grupo amino.

20. 13.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque un grupo acilamino representa un resto X transformable por hidrólisis en el grupo amino y éste se transforma hidrolíticamente en el grupo amino.

25. 14.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo acilamino representa un resto X transformable por hidrólisis en el grupo amino y éste se transformahidrolíticamente en el grupo amino.

30. 15.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque un grupo isocianato o isotiocianato represente un grupo X transformable por hidrólisis en el grupo amino y éste se transforma hidrolíticamente en el grupo amino.



5. 16.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo isocianato o isotiocianato representa un grupo X transformable por hidrólisis en el grupo amino y éste se transforma hidrolíticamente en el grupo amino.

10. 17.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque un grupo ftalimido representa un resto X transformable por hidrazinólisis en el grupo amino y éste se transformahidrazinolíticamente en el grupo amino libre.

15. 18.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo ftalimido representa un resto X transformable por hidrazinólisis en el grupo amino y éste se transforma hidrazinolíticamente en el grupo amino libre.

20. 19.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque un grupo amino sustituido por restos de  $\alpha$ -arilalquilo o acilado por un grupo carbobenciloxi o carbo- $\beta$ -halógeno-alcoxi inferior representa un resto X transformable por hidrogenólisis en el grupo amino libre y éste se transforma hidrogenolíticamente en el grupo amino libre.

25. 20.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo amino sustituido por restos de  $\alpha$ -arilalquilo o acilado por un grupo carbobenciloxi o carbo- $\beta$ -halógeno-alcoxi inferior representa un resto X transformable por hidrogenólisis en el grupo amino libre y éste se transforma hidrogenolíticamente en el grupo amino libre.

30. 21.- Procedimiento según la reivindicación

24 JUN 1953



7, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, representa un resto X transformable por amonólisis en el grupo amino libre y éste se transforma amonolíticamente en el grupo amino.

5. 22.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, representa un resto X transformable por amonólisis en el grupo amino libre y éste se transforma amonolíticamente en el grupo amino.

10. 23.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una agrupación formada de X, junto con el grupo W y el átomo de carbono común, transformable en el grupo aminometileno, representa un grupo hidroxilaminometileno o iminometileno y éste se transforma por reducción en grupo aminometileno.

15. 24.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una agrupación formada por X, junto con el grupo W y el átomo de carbono común, transformable en el grupo aminometileno, representa un grupo hidroxilaminometileno o iminometileno y éste se transforma por reducción en el grupo aminometileno.

20. 25.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un enlace formado por W y Z se elimina en forma reductiva.

25. 26.- Procedimiento según la reivindicación



2, caracterizado porque un enlace formado por W y Z se elimina en forma reductiva.

5. 27.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y representa un resto transformable por hidrólisis, tratamiento con ácido, hidrogenólisis, oxidación o decarboxilación en el grupo carboxilo.

10. 28.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Y representa un resto transformable por hidrólisis, tratamiento con ácido hidrogenólisis u oxidación en el grupo carboxilo.

15. 29.- Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado porque un grupo carboxilo esterificado o amidado o un grupo ciano representa un resto Y transformable por hidrólisis en el grupo carboxilo libre y éste se transforma hidrolíticamente en el grupo carboxilo.

20. 30.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque un grupo carboxilo esterificado o amidado o un grupo ciano representa un resto Y transformable por hidrólisis en el grupo carboxilo libre y éste se transforma hidrolíticamente en el grupo carboxilo.

25. 31.- Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado porque un grupo carbo-2-halógeno-alcoxi inferior o carbo- $\alpha$ -fenil-alcoxi inferior representa un resto Y transformable por hidrogenólisis en el grupo carboxilo y éste se transforma hidrogenolíticamente en el grupo carboxilo.

30. 32.- Procedimiento según la reivindicación



24 JUN. 1969

28, caracterizado porque un grupo carbo-2-halógeno-  
-alcoxi inferior o carbo- $\alpha$ -fenil-alcoxi inferior  
representa un resto Y transformable por hidrogenó-  
lisis en el grupo carboxilo y éste se transforma  
5. hidrogenolíticamente en el grupo carboxilo.

33.- Procedimiento según la reivindicación  
27, caracterizado porque el grupo carbo-terc.butiloxi  
ó carbodifenilmetoxi representa un resto Y trans-  
formable por tratamiento con ácido en el grupo car-  
boxilo y éste se transforma, por tratamiento con  
10. ácido bajo ausencia de agua, en el grupo carboxilo.

34.- Procedimiento según la reivindicación  
28, caracterizado porque el grupo carbo-terc.butiloxi  
ó carbodifenilmetoxi representa un resto Y trans-  
formable por tratamiento con ácido en el grupo car-  
boxilo y éste se transforma, por tratamiento con  
15. ácido bajo ausencia de agua, en el grupo carboxilo.

35.- Procedimiento según la reivindicación  
27, caracterizado porque un grupo carbinol o formilo  
representa un resto Y transformable por oxidación  
en el grupo carboxilo y éste se transforma oxidati-  
vamente en el grupo carboxilo.  
20.

36.- Procedimiento según la reivindicación  
28, caracterizado porque un grupo carbinol o formilo  
representa un resto Y transformable por oxidación  
en el grupo carboxilo y éste se transforma oxida-  
tivamente en el grupo carboxilo.  
25.

37.- Procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque un grupo carboxilo representa  
un resto Z sustituible por hidrógeno y éste se di-  
socia por pirólisis.  
30.



38.- Procedimiento según la reivindicación

2, caracterizado porque un grupo carboxilo representa un resto Z sustituible por hidrógeno y éste se disocia por pirólisis.

5.

39.- Procedimiento según la reivindicación

1, caracterizado porque un anillo formado por los grupos X e Y, junto con los dos átomos de carbono que llevan estos grupos y en caso dado ulteriores miembros de anillo disociables, es preferentemente de 4 hasta 6 miembros y representa un anillo de lactama, de isoxazolin-5-ona ó isoxazolidin-5-ona o un anillo 4,5-dihidro-1,3-oxazin-6-ona y éste se disocia hidrolítica o hidrogenolíticamente.

10.

40.- Procedimiento según la reivindicación

15.

1, caracterizado porque un anillo formado por los grupos X e Y, junto con los dos átomos de carbono, que llevan estos grupos y en caso dado ulteriores miembros de anillo disociables, es preferentemente de 4 hasta 6 miembros y representa un anillo de lactama, de isoxazolin-5-ona o isoxazolidin-5-ona o un anillo de 4,5-dihidro-1,3-oxazin-6-ona y éste se disocia hidrolítica o hidrogenolíticamente.

20.

41.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23,

25.

25, 27, 29, 31, 35 y 39, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

30.



24 JUN. 1969

5. 42.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 y 40, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

10. 43.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37 y 41, caracterizado porque un producto de partida se emplea en forma de un derivado, por ejemplo de una sal, o se forma bajo las condiciones de reacción.

15. 44.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 y 42, caracterizado porque un producto de partida se emplea en forma de un derivado, por ejemplo de una sal, o se forma bajo las condiciones de reacción.

20.

45.- Procedimiento según la reivindicación 43, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula  $\text{Ph-C(R}_1\text{)=C(R}_2\text{)-COOH}$  (IIb) y éste se hace reaccionar con un exceso en hidroxilamina.

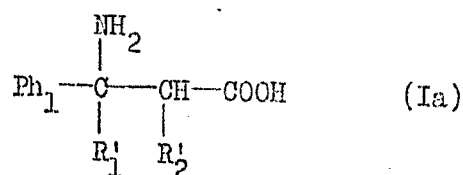
25. 46.- Procedimiento según la reivindicación 44 caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula  $\text{Ph-C(R}_1\text{)=C(R}_2\text{)-COOH}$  (IIb) y éste se hace reaccionar con un exceso en hidroxilamina.

30. 47.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19,



JUN. 1968

21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 39, 41, 43 y 45, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula

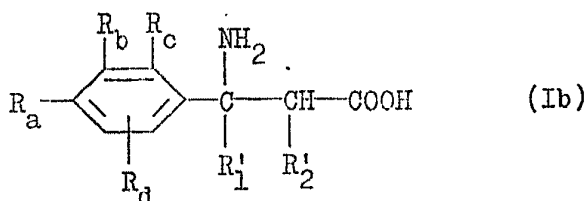


5. en la que  $\text{Ph}_1$  significa un resto monohidroxi o dihidroxi, en caso dado sustituido por grupos hidroxi, metoxi, metilo o trifluormetilo y/o átomos de halógeno, y cada uno de los restos  $\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en forma de mezcla de isómeros o de isómeros puros, bajo la condición de que los compuestos de la fórmula Ia, donde  $\text{Ph}_1$  significa el resto monohidroxi-fenilo o el resto 3,4-dihidroxi-fenilo y cada uno de los restos  $\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_2$  significa hidrógeno, se presenten en forma de sus antípodas ópticas, o las sales de los mismos.
- 10.
15. 48.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 y 46, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 47, donde
20.  $\text{Ph}_1$  significa un resto monohidroxi o dihidroxi, en caso dado sustituido por grupos hidroxi, metoxi, metilo o trifluormetilo y/o átomos de halógeno y uno de los restos  $\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_2$  representa un grupo me-



tilo y el otro significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros, o las sales de los mismos.

5. 49.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43 y 45, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



10. en la que uno de los restos  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  significa un grupo hidroxil y cada uno de los otros hidrógeno o un grupo hidroxil,  $R_d$  significa hidrógeno o un grupo hidroxil, metoxil, metilo o trifluorometilo o un átomo de halógeno y cada uno de los grupos  $R'_1$  y  $R'_2$  represente un átomo de hidrógeno
15. ó un grupo metilo, en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros, bajo la condición de que los compuestos de fórmula Ib, donde cada uno de los restos  $R_d$ ,  $R'_1$  y  $R'_2$  significa hidrógeno y uno de los restos  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  significa un grupo hidroxil y el otro, hidrógeno, ó  $R_a$  y  $R_b$  representan ambos grupos hidroxil y  $R_c$  significa hidrógeno, se presenten en forma de sus antípodos ópticamente activos, o las sales de los mismos.
- 20.

24 JUN 1969



- 50.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, y 46, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula Ib según la reivindicación 49, donde uno de los grupos  $R_a$  y  $R_b$  significa un grupo hidroxilo y el otro un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,  $R_c$  represente hidrógeno y  $R_d$  significa hidrógeno o un grupo hidroxilo, metoxi, metilo o trifluorometilo ó un átomo de halógeno, y uno de los restos  $R_1'$  y  $R_2'$  significa un grupo metilo y el otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros, o las sales de los mismos.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- 51.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43 y 45, caracterizado porque se prepare el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(2-hidroxi-fenil)-propiónico en forma de sus antipodas ópticamente activos o las sales del mismo.
- 52.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43 y 45, caracterizado porque se prepara el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)-propiónico en forma de sus antipodas ópticamente activos ó las sales del mismo.
- 53.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19,

24 JUN 1969

21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43 y 45, caracterizado porque se prepara el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico en forma de sus antípodas ópticamente activos o las sales del mismo.

5.

54.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 y 46, caracterizado porque se prepara el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3-hidroxi-fenil)- $\alpha$ -metil-propiónico en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros o las sales del mismo.

10.

55.- El procedimiento descrito en el ejemplo 2.

15.

56.- El procedimiento descrito en los ejemplos 1, 3 y 4.

57.- Procedimiento para la obtención de ácidos  $\beta$ -aminosalcanocarboxílicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20.

Esta memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

24 JUN. 1969

Madrid,

SELA SOCIEDAD ANONIMA

A. GOMEZ ACEBO Y MODER  
C.º Firmado: F. Hernández Ruiz