



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
 PATENTES SE
 27 ABR. 1970
 ENTRADA
 CLAS. 007 A61
 SUBCLAS. D K
 379102

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE No. 361.320 del
 11 de Diciembre de 1968

379 102
MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE DERIVADOS DE ALCOHOL 3-HIDROXI-ALFA-
(AMINOETIL)-BENCILICO".

Prioridad: Patente n.º del



1 Esta invención se refiere a nuevos derivados --
del alcohol 3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-bencílico. Más es-
pecíficamente, se refiere a nuevos derivados 3-éter de alco-
hol eritro o treo 3-hidroxi-alfa-1-aminoetil7-bencílico y
5 procesos para su preparación. Aún más específicamente, se -
refiere a los derivados 3-éter del enantiomorfo levogiro --
del alcohol-eritro 3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-bencílico. -
También esta invención se refiere a los derivados treo 3-éter
ópticamente activos de alcohol 3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-
10 bencílico.

 La configuración absoluta de los compuestos óp-
ticamente activos, se puede describir usando el procedimien-
to de "la regla de secuencia". En este método, se asignan -
prioridades a los cuatro grupos unidos a un átomo de carbo-
no asimétrico, C_{abcd} , y se disponen en secuencia de manera
15 de que se puedan determinar los símbolos estereoquímicos -
R o S. Cuando el átomo de carbono asimétrico es visto desde
el lado más lejano al grupo de prioridad más baja, d , y se
prosigue luego de a a b a c se describe una trayectoria en
20 el sentido de las agujas e un reloj o en sentido contrario.
Si la trayectoria tiene el mismo sentido que las agujas del
reloj, entonces se usa el símbolo R para describir la este-
reoquímica en este átomo de carbono asimétrico. Si es con-
traria al sentido de las agujas del reloj, se usa el símbo-
25 lo S. Cuando la molécula contiene más de un centro asimétri-
co, se aplica el procedimiento a cada uno y se expresa la -
estereoquímica como un múltiplo de los símbolos R o S.

 Se ha publicado recientemente que el metarami--
nol 1alcohol (-) eritro 3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-benci-
30 lico (configuración 1R,2S)7, es un agente antihipertensor -

379 102



1 en el hombre. Esta acción hipertensora se cree que resulta
de la liberación y reemplazamiento de norepinefrina en los
nervios adrenérgicos por metaraminol. Se ha encontrado que
5 ciertos derivados 3-éter de alcohol 3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-bencílico pueden liberar también norepinefrina a -
partir del tejido del corazón del ratón. Se ha encontrado
también que ciertos derivados 3-éter de alcohol (-) eritro-
3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-bencílico (1R,2S) se desalquilan en vivo para dar metaraminol. Además, los derivados éter
10 novados de alcohol (-) eritro-3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil) bencílico (1R,2S), especialmente los éteres bencílicos y --
éteres bencílicos sustituidos con halógeno, tienen la ventaja sobre el metaraminol de que éstos no ocasionan el incremento inicial en la presión sanguínea y velocidad del corazón,
15 que se encuentran algunas veces con el metaraminol.

También, se pueden usar los derivados 3-éter novados de alcohol 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico, como inhibidores de la secreción gástrica.

Una finalidad de esta invención, es proporcionar éteres novedosos del hidroxilo fenólico de las formas -
20 eritro y treo de alcohol 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico y también procedimientos para su preparación. Una finalidad adicional de la invención, es proporcionar los isómeros ópticamente activos de estos éteres de alcohol eritro-
25 y treo- 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico. Una finalidad más de esta invención, es proporcionar los 3-éteres de alcohol eritro- y treo 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico y sus enantiómeros puros como agentes antihipertensores y como inhibidores de la secreción gástrica.

30 Los compuestos de esta invención se pueden aso-

379 102 27



1 En la fórmula anterior, cuando R^1 es fenilo sus-
tituido o bencilo sustituido, los sustituyentes pueden ser
halógeno, de preferencia cloro o flúor, alquilo inferior o
haloalquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, iso-
5 propilo o trifluorometilo, alcoxi inferior tal como metoxi,
etoxi, propoxi o isopropoxi, hidroxí, amino, alquilamino, -
dialquilamino, mercapto, alquiltio, alquilsulfinilo, alquil
sulfonilo, nitro, sulfamoilo, alquilsulfonamido o fenilo. -
En el caso en que R^1 es un anillo heterocíclico, el anillo
10 heterocíclico puede ser cualquier anillo de 3 a 7 miembros,
saturado o insaturado, que contenga 1 o más heteroátomos ta-
les como átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno. También, -
los radicales heterocíclicos pueden ser aquellos que contie-
nen sustituyentes, tales como alquilo inferior, halógeno --
15 (cloro, bromo, yodo o fluor) o metoxi y también aquellos -
en donde el propio átomo heterocíclico puede estar sustitui-
do con un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo.
Representativos de los radicales heterocíclicos definidos -
por R^1 son: piridina, piperidina, furano, pirano, tiofeno,
20 4-metilpiridina, pirazina, N-óxido de piridina, pirimidina,
tiazol, imidazol y bencimidazol.

R^1 en la fórmula anterior puede ser alquilo, ci-
cloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquilo sustituido
con grupos tales como hidroxí, amino, carboxi o ésteres de
25 ácido carboxílico, o alcoxi aunque se prefieren radicales -
alquilo inferior tales como metilo, etilo, isopropilo, buti-
lo y pentilo, cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen has-
ta 7 átomos de carbono en el anillo; radicales alquenilo in-
ferior, tal como alilo y 1-(4-pentenilo), alquilo inferior
30 sustituido y radicales alcoxi inferior tales como metoxi, eto



1 xi o isopropoxi.

En la fórmula I anterior, cuando R^2 es alquilo se prefiere que R^2 sea alquilo inferior, tal como metilo, -- etilo o propilo. Cuando R^2 es fenilo sustituido, los sustituyentes son los mismos descritos para R^1 , cuando R^1 se define como fenilo sustituido.

5 Similarmente, cuando R^3 representa alquilo, se prefiere usar alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo.

10 En los compuestos de fórmula I, en los que R^1 y R^2 pueden estar unidos para formar un anillo alicíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, el anillo formado es de preferencia un anillo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilciclohexi-
15 lo, piperidilo, piperazinilo, piridilo o N-óxido de piridilo. El anillo alicíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, puede estar sustituido también de preferencia con sustituyentes fenilo.

20 En la fórmula anterior I, "n" será 0, cuando el átomo de carbono C del éter está unido ya sea a R^1 o bien a R^2 a través de un enlace insaturado. En todos los otros casos, "n" será 1.

25 En la fórmula I anterior, donde X es halógeno, alquilo o alcoxi, el halógeno puede ser flúor, cloro, bromo o yodo, pero de preferencia flúor o cloro, el grupo alquilo es de preferencia alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo, pero especialmente metilo y el grupo alcoxi es de preferencia alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, o isopropoxi. En la fórmula I anterior, R^4 puede ser
30 hidrógeno o alquilo inferior, tal como metilo o etilo, aun-



379 102

1 que se prefiere hidrógeno.

Se ha encontrado, que los compuestos preferidos de la fórmula I, son aquellos que existen en la forma levó-gira de la configuración eritro. Esto también es conocido -
5 como configuración 1R,2S. También se ha encontrado que los compuestos que son especialmente útiles para reducir la presión sanguínea, son aquellos de fórmula I en los que R², R³, R⁴ y X son hidrógeno, n es 1, y R¹ es hidrógeno o fenilo -- sustituido, tal como clorofenilo.

10 Representativos de los compuestos novedosos de esta invención, son:

Alcohol-eritro 3-(metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi o terc-butoxi)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

Alcohol-eritro 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

15 Alcohol-eritro 3-(alfa-metilbenciloxi, p-clorobenciloxi, o-fluorobenciloxi, m-bromobenciloxi, m-clorobenciloxi, p-fluorobenciloxi, m-fluorobenciloxi, p-yodobenciloxi, m-metoxibenciloxi, alfa-etilbenciloxi, m-isopropilbenciloxi)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

20 Alcohol-eritro 3- $\sqrt{aliloxi}$, (1-pentenil-5-oxi), (1-butenil-4-oxi), (1-ciclohexenil-3-oxi) $\sqrt{7}$ -alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

Alcohol-eritro 3-(metoximetiloxi, etoximetiloxi, isopropoximetiloxi)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

25 Alcohol-eritro 3- $\sqrt{(2-fenil-1-etiloxi)}$, difenilmetiloxi $\sqrt{7}$ -alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

Alcohol-eritro 3-(ciclohexilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,

30 Alcohol-eritro 3-(2-picoliloxi, 2-tienilmetiloxi, furfuri-loxi, 4-picoliloxi, 2-piranilmetiloxi, 2-piperidil-

379 102

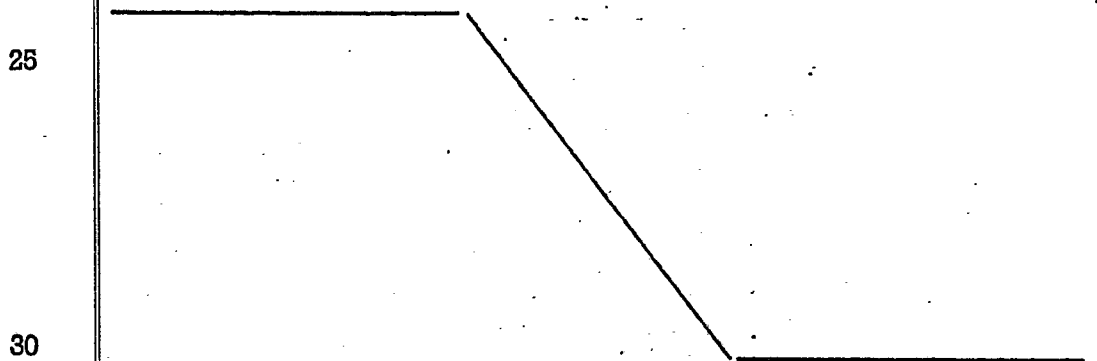
27



- 1 metiloxi)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- Alcohol-eritro 5-(flúor, cloro o metil)-3-metoxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- Alcohol-eritro 6-(flúor, cloro, bromo, etil, metil)-3-metoxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- 5 Alcohol-eritro 3-metoxi-alfa- $\sqrt{1}$ -metil o etil-aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- Alcohol-eritro 4-(flúor, cloro o metil)-3-metoxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- 10 Alcohol-eritro 3-(4---piridiloxi, 2-piridiloxi, 2-piraziniloxi)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- Alcohol-eritro 3- $\sqrt{1}$ (1-fenilciclohexiloxi), (2-fenilciclohexiloxi), (2-fenilciclopentiloxi) $\sqrt{7}$ -alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico,
- 15 Alcohol-eritro 3-benciloxi-5-(cloro, flúor o metil)-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico.

Además de los compuestos anteriores preferidos, los compuestos racémicos treo están también incluidos en esta invención, así como también las formas ópticamente activas de la configuración eritro y treo.

Los compuestos novedosos de esta invención se pueden preparar por varios métodos diferentes. Se ilustran dos de dichos métodos por los siguientes Diagrama de Flujo:



25

30

379 102 27 AB



METODO I

1

5

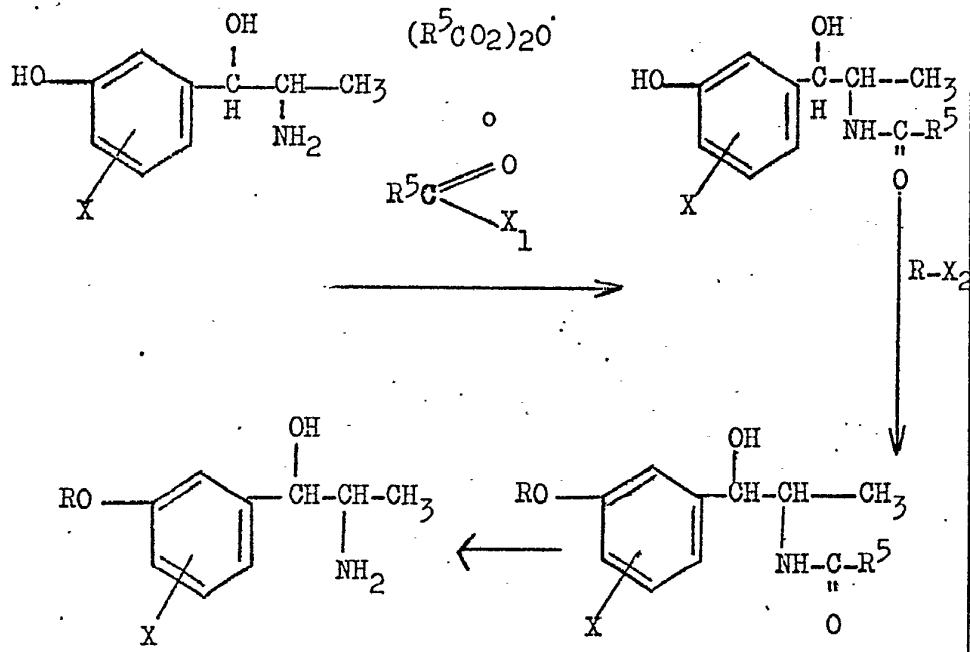
10

15

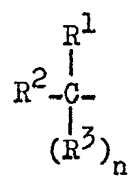
20

25

30



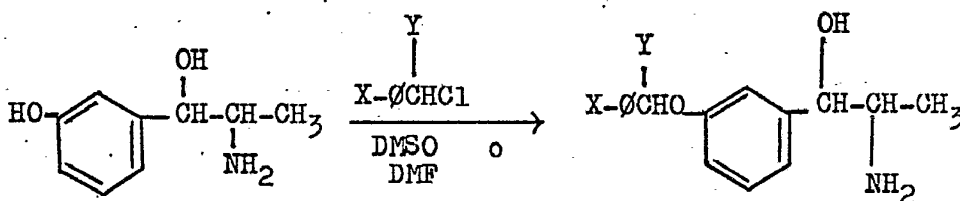
donde R^5 es alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo; R es el radical



donde R^1 , R^2 , R^3 y n son los definidos en la fórmula I, X es el definido en la fórmula I, X_1 es cloro o bromo y X_2 es halógeno, tosilato, mesilato, brosilato o un radical amonio cuaternario.



METODO II



donde X es el definido en la fórmula I e Y es alquilo, de preferencia alquilo inferior o hidrógeno.

El Método I, consta de varias etapas, esto es, etapas de acilación, eterificación y desacilación. El grupo amino del material de partida aminoalcohol se acila primero para protegerlo durante la eterificación en la segunda etapa. La acilación se puede llevar a cabo usando un anhídrido de un ácido alcanóico inferior o un cloruro o bromuro de alcanóilo inferior, tal como cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, tal como piridina o agua. Comúnmente se emplea un exceso de anhídrido o haluro de ácido. La reacción de acilación se lleva a cabo también en presencia de una base. Se puede usar cualquier base que neutralice el ácido liberado. Ejemplo de las bases que se pueden usar son: hidróxidos carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino, tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato, de sodio o potasio, hidróxidos alcalino-térreos o aminas terciarias. La reacción se lleva a cabo hasta que se completa, usualmente a temperaturas moderadas, de preferencia temperaturas de 10° a 25°C. El material acilado resultante se aísla comúnmente en este punto usando procedimientos conocidos en la técnica.

El producto intermedio acilado producido se hace reaccionar luego con un exceso molar del haluro, éster -



1 sulfónico o derivado de amonio cuaternario, apropiadamente
sustituído, para formar el derivado éter acilado apropiada-
mente sustituído. La reacción de eterificación se lleva a -
cabo usualmente en un disolvente orgánico, tal como aceto--
5 na, metanol o etanol y en presencia de una base. Ejemplos -
de tales bases son los hidróxidos de metal alcalino, (hidró-
xido de sodio o potasio), alcóxidos de sodio, carbonatos de
metal alcalino, tales como carbonato de sodio o potasio y -
similares.

10 La temperatura no es crítica y la reacción se -
transcurre habitualmente a una temperatura de 40° a 110°C
aproximadamente, durante un tiempo suficiente para completar
la reacción.

15 En la etapa final del proceso I, el éter acila-
do se desacila para formar el éter nuclear deseado. La des-
acilación se realiza calentando el éter acilado apropiada-
mente sustituído en una solución acuosa de una base o ácido
a 60-120°C aproximadamente, de preferencia a 80°C aproxima-
damente, hasta que la reacción es prácticamente completa.

20 Para realizar la desacilación se puede emplear cualquier hi-
dróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o potá-
sico y cualquier ácido mineral, tal como un ácido halohídri-
co o ácido sulfúrico. Además de una solución acuosa, el di-
solvente puede ser también un alcanol inferior, tal como me-
25 tanol, etanol o isopropanol.

30 Los derivados éter deseados del alcohol 3-hidro-
xi-alfa-1-aminoetil-7-bencílico se pueden aislar posterior-
mente a partir de la mezcla de reacción de desacilación por
métodos conocidos en la técnica, siendo uno de tales méto--
dos la extracción del producto en un disolvente orgánico --



379 102

1 inerte de bajo punto de ebullición, evaporación del disol--
 vente a sequedad y recristalización del material sólido re-
 sultante. Los derivados 3-éter deseados de alcohol 3-hidro-
 xi-alfa-1-aminoetil7-bencílico se pueden aislar como sales
5 no tóxicas, tal como una sal de adición con ácido mineral,
 como la sal clorhidrato, maleato, fumarato, sulfato y simi-
 lares.

 Con el objeto de preparar los compuestos de la -
 fórmula I, en donde X es alquilo inferior o halógeno, se --
10 puede comenzar con el aminoalcohol sustituido en el núcleo
 con alquilo inferior o halógeno. Generalmente estos deriva-
 dos se preparan nitrosando el derivado de propiofenona sus-
 tituido en el núcleo apropiado a hidroximi-noacetona, segui-
 do de reducción catalítica al aminoalcohol. Un método deta-
15 llado para preparar tanto el derivado de propiofenona apro-
 piadamente sustituido como el aminoalcohol apropiadamente -
 sustituido, se encuentra en los ejemplos.

 El segundo método para preparar derivados 3-éter
 de alcohol 3-hidroxi-alfa-1-aminoetil7-bencílico, es espe-
20 cialmente útil para la preparación de éteres bencílicos o -
 bencílicos sustituidos e incluye una conversión directa en
 una sola etapa del aminoalcohol a los derivados 3-éter desea-
 dos del alcohol 3-hidroxi-alfa-1-aminoetil7-bencílico. En
 este método, se hace reaccionar el amino-alcohol o el amino
25 alcohol apropiadamente sustituido en el núcleo con una can-
 tidad estequiométrica o ligeramente en exceso de un haluro
 de bencilo, de preferencia cloruro de bencilo o bromuro de
 bencilo, o un haluro de bencilo sustituido, en la presencia
 de una base suficientemente fuerte para formar el anion fenol
30 del compuesto de partida. Tales bases pueden ser una base -

379 102

27 AB



1 de metal alcalino o metal alcalino-térreo, tal como hidró-
xido sódico, o una base tal como hidruro sódico o un alcó-
xido tal como butóxido terciario de potasio. La reacción -
entre el fenol y el haluro de bencilo o de bencilo susti--
5 tuído y la base se debe llevar a cabo en un disolvente, co
mo dimetilsulfóxido o dimetilformamida. La reacción produ-
ce rendimientos excelentes del éter, generalmente del 90%
aproximadamente y se completa en un corto período de tiem-
po, usualmente de media hora a dos horas aproximadamente.
10 La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción puede
variar desde la temperatura ambiente hasta 100°C aproxima-
damente, pero la temperatura preferida es 80°C. A una tem-
peratura de 80°C, la reacción es completa en media hora --
aproximadamente. Generalmente reacciona el haluro de benci
15 lo con el nitrógeno del aminoalcohol, pero en dimetilsulfó
xido o dimetilformamida el anion fenóxido reacciona de pre
ferencia con los agentes de alquilación.

Los éteres bencilico o bencilicos sustituidos
del alcohol 3-hidroxi-alfa-1-aminoetil7-bencilico produci
20 dos por el método anterior (Método II) se aislan a partir
de las mezclas de reacción, de forma similar a la mostrada
en el método I. También, se pueden aislar los productos en
forma de sus sales no tóxicas.

Con objeto de preparar la forma eritro de los
25 derivados 3-éter deseados (Fórmula I) se deberán comenzar
ambos procesos descritos anteriormente, con un material de
partida de la configuración eritro o de la configuración -
particular deseada, a saber; (1R,2S) eritro, (1S,2R) eri--
tro, (1R,2R) treo y (1S,2S) treo. Por consiguiente, puede
30 ser necesario resolver el material de partida racémico al-



1 cohol 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico o los productos
 finales éter. Se puede emplear cualquier método general pa-
 ra la resolución de aminas, particularmente el método de --
 formar una sal ópticamente activa, usando ácidos óptica-
5 mente activos, tales como ácido tartárico, ácido dibenzoiltar-
 tárico, ácido canforsulfónico o ácido mandélico óptica--
 mente activos y separando los diestereoisómeros, seguido de
 regeneración de la base ópticamente activa. Igualmente son
 aplicables otros métodos de resolución tal como resolución --
10 espontánea o resolución por medios enzimáticos y se pueden
 usar para aislar los enantiomorfos eritro o treo a partir --
 de las mezclas racémicas. Una preparación del alcohol-treo-
 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico racémico usada para
 preparar los derivados treo éter está dada en los ejemplos.

15 Los isómeros treo ópticamente activos de la con-
 figuración 1R,2R y 1S,2S se pueden obtener también a partir
 del material racémico por cualquier método general para re-
 solver aminas o por isomerización de un derivado alcohol-
 eritro 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico ópticamente -
20 activo. En esta isomerización, la configuración del grupo -
 alcohol bencílico se cambia sin afectar la configuración en
 el átomo de carbono que soporta el grupo amino. Por lo tan-
 to, comenzando a partir de alcohol (-) eritro-3-hidroxi-al-
 fa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico (1R,2S), se obtiene (+) treo- 3-
25 hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ (1S,2S). El alcohol (-) treo-3-
 hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico (1R,2R) se obtiene lue-
 go a partir del (+) eritro aminoalcohol (1S,2R).

 Con objeto de preparar el derivado N-metilico
 o N-etilico de los derivados 3-éter particulares del alco-
30 hol 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico, se puede hacer



1 reaccionar la base libre, esto es el alcohol 3-sustituido-
alfa-1-aminoetil-7-bencílico con un haluro de acetilo o an-
hidrido acético (en el caso del N-etilo) y con un formiato,
tal como formiato de etilo o cloroformiato de etilo (en el
5 caso del N-metilo) para formar el correspondiente derivado
N-acílico. Los derivados N-acílicos se aislan después de la
mezcla de reacción y se reducen para formar el alcohol 3-
sustituido-alfa-1-metil o etil-aminoetil-7-bencílico. La -
reducción se puede realizar con hidruro de litio y aluminio
10 en un disolvente como éter etílico o tetrahidrofurano. La -
reducción se produce desde la temperatura ambiente hasta la
temperatura de reflujo del disolvente particular usado, du-
rante un tiempo suficiente para completar la reacción. El -
alcohol 3-éter-alfa-1-metil o etil-aminoetil-7-bencílico de
15 seado, se puede aislar posteriormente de la mezcla de reac-
ción por métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención.
Estos se consideran como ilustraciones de la invención y no
como limitaciones de la misma.

20 EJEMPLO I

Alcohol (-) eritro 3-hidroxi-alfa-1-acetamidoetil-7-benci-
lico (1R,2S).

Se agregan 195 g. de bicarbonato sódico a una -
solución agitada de 75 g. (0,237 moles) de (+) tartrato hi-
25 drógeno de alcohol (-) eritro 3-hidroxi-alfa-1-aminoetil-7-
bencílico- 1bitartrato de metaraminol-7 en 750 ml. de agua.
Se enfría la solución a 5-10°C y después de que se han agre-
gado 120 ml. de anhídrido acético gota a gota durante 30 mi-
30 nutos, se deja entibiar la mezcla de reacción a la tempera-
tura ambiente durante un período de dos horas. Después de -

379102

27



1 agitar a la temperatura ambiente durante 15 a 20 horas, se
 agrega bicarbonato sódico sólido para neutralizar cualquier
 ácido remanente. Se aísla el producto crudo por extracción
 con tres porciones de 400 ml. de acetato de etilo, las cua--
 5 les se combinan luego y se secan sobre sulfato sódico anhi-
 dro, se filtran y se concentran hasta formar un jarabe. Es-
 te producto se agrega a 200 ml. de una solución de hidróxi-
 do sódico al 10% y se deja reposar a la temperatura ambien-
 te por 24 horas. Después de enfriar en un baño de hielo,
 10 se agrega ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH
 de la solución a 1-2. El sólido canela claro precipitado se
 aísla por filtración y se seca a 65°C para dar 49 g. de hi-
 drato de alcohol (-) eritro 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamido etil $\sqrt{1}$
 -bencílico (1R,2S), p.f. 95-102°C. $\sqrt{\text{alfa}}_{\text{D}}^{\text{MeOH}} = (-) 18,5^{\circ}$
 15 (C=5).

Se recristalia una muestra tres veces en una mez-
 cla de acetato de etilo-hexano, dando una muestra analítica
 higroscópica, que tiene un punto de fusión de 122,5-123,5°C.

Análisis para: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

Calculado: C, 63,15; H, 7,23;

Encontrado: C, 62,73; H, 7,26.

20 Siguiendo el procedimiento anterior, pero usan-
 do configuraciones racémicas eritro, (1S,2R) eritro, treo-
 racémico, (1R,2R) treo o (1S,2S) treo de alcohol 3-hidroxi-
 25 alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{1}$ -bencílico en lugar de alcohol (-) eritro
 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{1}$ -bencílico (1R,2S), se obtienen
 respectivamente alcohol eritro racémico, (1S,2R) eritro, --
 treo racémico, (1R,2R) treo o (1S,2S) treo- 3-hidroxi-alfa-
 30 $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{1}$ -bencílico.

379102

27



EJEMPLO 2

Maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro 3-metoxi-alfa- α -aminoetil- β -bencílico- (1R,2S).

Se calienta a reflujo durante ocho horas, una mezcla agitada de 15 g. (0,0719 moles) de alcohol (-) eritro 3-hidroxi-alfa- β -acetamidoetil- β -bencílico (1R,2S), 30 g. de carbonato potásico anhidro, 13,2 g. de sulfato de dimetilo y 500 ml. de acetona. Se separan por filtración las sales inorgánicas. Se concentra la solución acetónica a vacío hasta obtener un residuo oleoso que después se calienta a reflujo durante 24 horas, con 50 ml. de una solución de hidróxido sódico al 10% y 150 ml. de etanol. La mezcla de reacción se concentra a vacío para separar la mayor parte del etanol y se agrega agua para llevar el volumen total a 100 ml. aproximadamente. Después de saturar con cloruro sódico, se extrae el producto crudo en tres porciones de 100 ml. de acetato de etilo. Se combinan los extractos de acetato de etilo, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se disuelve en etanol el residuo, 13 g., se trata con 15 g. de ácido maléico y se precipita la sal maleato hidrógeno con éter etílico para dar 10,4 g. (48,8%) del derivado metoxi, p.f. 153,4-155,9°C desc. Por recristalización a partir de una mezcla de etanol-éter etílico se obtiene una muestra analítica, p.f. 153,4-154,4°C desc., $[\alpha]_D^{25} = (-)24^{\circ} (C = 2)$.

Análisis para: $C_{14}H_{19}NO_6$:

Calculado: C, 56,56; H, 6,44; N, 4,70;

Encontrado: C, 56,62; H, 6,15; N, 5,01.

Siguiendo el procedimiento anterior pero usando una cantidad equivalente de alcohol eritro racémico, ---

379102 27



1 (1S,2R) eritro, treo racémico, (1R,2R) treo o (1S,2S) treo
3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencílico en lugar de alco
hol (-) eritro- 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencílico.
(1R,2S) se obtienen respectivamente alcohol eritro racémico,
5 (1S,2R) eritro, treo racémico, (1R,2R) treo o (1S,2S) treo-
3-metoxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico.

EJEMPLO 3

Alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -benci
lico (1R,2S).

10 Se agita durante 24 horas a reflujo, una mezcla
de 7,5 g. (0,0330 moles) de hidrato de alcohol (-) eritro -
3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencílico (1R,2S), 15 g. -
de carbonato potásico anhidro, 6,9 g. de bromuro de bencilo
y 200 ml. de acetona. Después de enfriar, se filtra la mez-
15 cla de reacción para separar la materia inorgánica y se eli-
mina la mayor parte del disolvente acetona a vacío. Se agre-
ga agua al residuo y el sólido precipitado se filtra y se -
seca para dar 8,2 g. (82,8%) de alcohol (-) eritro 3-benci-
loxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencílico (1R,2S), p.f. 137,0-
20 140,0°C. Por recristalización en una mezcla de acetato de
etilo-hexano se obtiene una muestra analítica, p.f. 138,0-
140,0°C.

Análisis para: $C_{18}H_{21}NO_3$:

Calculado: C, 72,21; H, 7,07;

25 Encontrado: C, 72,50; H, 6,93.

Siguiendo el procedimiento anterior, pero usan
do una cantidad equivalente de alcohol eritro racémico, ---
(1S,2R) eritro, treo racémico, (1R,2R) treo o (1S,2S) treo-
3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencílico en lugar de hi--
30 drato de alcohol (-) eritro- 3-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -

-19-
379102



27

1 bencílico (1R,2S), se obtienen respectivamente alcohol eritro racémico, (1S,2R), eritro, treo racémico, (1R,2R) treo o (1S,2S) treo- 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencilico.

5

EJEMPLO 4

Maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico- (1R,2S).

10

Se calienta a reflujo durante 24 horas, una solución de 12,1 g. (0,0405 moles) de alcohol (-) eritro- 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencílico (1R,2S) en 150 ml. de etanol y una solución de 50 ml. de hidróxido de sodio al 10% y luego se concentran a vacío para separar la mayor parte del etanol. Se agrega agua y se extrae el producto en tres porciones de 100 ml. de acetato de etilo. Se combinan los extractos de acetato de etilo, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran para dar 10,6 g. de un aceite. Este producto crudo se disuelve en etanol y se trava con 6,0 g de ácido maléico. Se precipita la sal maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro- 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico (1R,2S) con éter etílico. Por recristalización en una mezcla de etanol-éter etílico se obtienen 5,3 g. (35,2%) de maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencílico esencialmente puro, p.f. 157,8-159,8°C., desc. $\sqrt{\text{alfa}}_{\text{D}}^{\text{MeOH}} = (-)23^{\circ}$ (C = 2).

15

20

25

Análisis para: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$:

Calculado: C, 64,33; H, 6,21; N, 3,75;

Encontrado: C, 64,51; H, 6,06; N, 3,91.

30

Siguiendo el procedimiento anterior, pero usando alcohol eritro racémico, (1S,2R) eritro, treo racémico,

379 102

27 ABR



1 (1R,2R) treo o (1S,2S) treo- 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamido-
etil $\sqrt{7}$ -bencilico en lugar del alcohol bencilico particular -
usado anteriormente, se producen respectivamente alcohol --
eritro racémico, (1S,2R) eritro, treo racémico, (1R,2R) treo
5 o (1S,2S) treo- 3-benciloxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -bencilico.

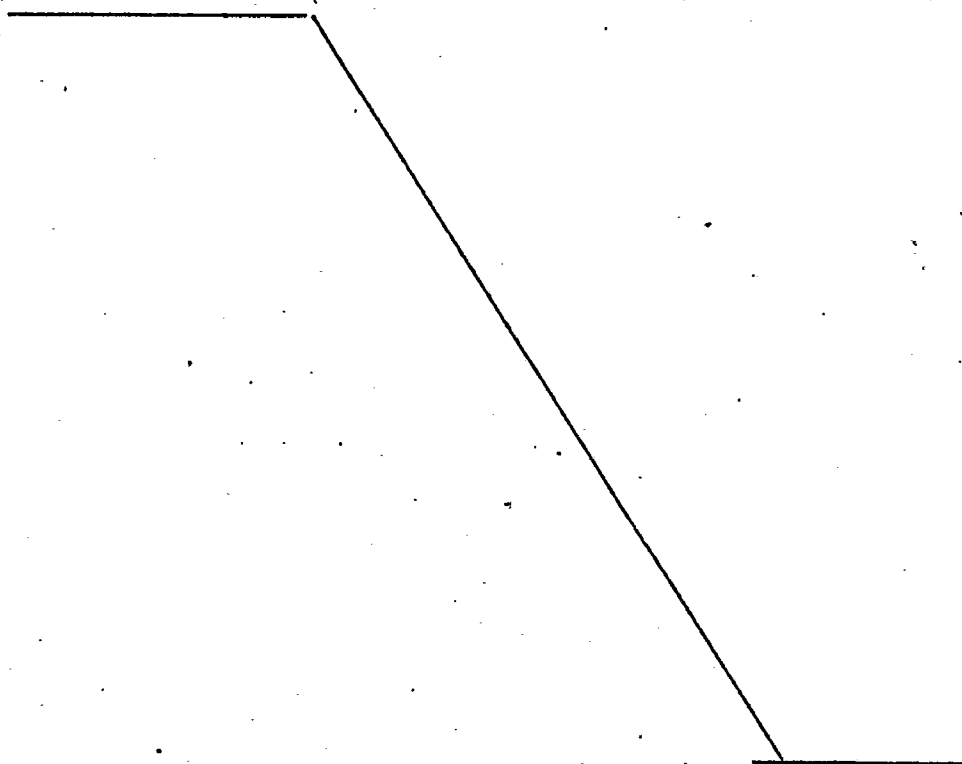
EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 1,
2, 3 y 4, pero empleando cantidades equimoleculares del R-
haluro o R-tosilato o mesilato apropiados, donde R es el -
10 definido en el Método 1, en lugar del reactivo correspon---
diente utilizado en los Ejemplos 2 y 3, se obtienen los com-
puestos indicados en la siguiente Tabla. Se pueden obtener -
también las formas (1S,2R) eritro, (1R,2R) treo, (1S,2S) --
15 treo o los racematos eritro o treo de los compuestos desea-
dos indicados a continuación comenzando la secuencia de reac-
ción con el isómero apropiado del material de partida.

20

25

30



379102

- 21 -

379102 ABR



Maleato hidrógeno de alcohol E: itro- 3-[R]-alfa-(1-ami- noetil)-benzílico - R en	Punto de Fu sión, a C.	Δn ^D C-2	Disol- vente	Análisis Calculado			Análisis Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
Etoxi	144,9-145,9	-182	H ₂ O	57,86	6,79	4,49	58,12	6,81	4,54
Isopropoxi	125,0-126,3	-182	H ₂ O	59,06	7,13	4,31	58,70	6,95	4,30
Butoxi	132,9-134,4	-162	H ₂ O	60,16	7,42	4,12	59,77	7,05	4,23
Aliloxi	140,5-142,0	-192	H ₂ O	59,43	6,55	4,33	59,30	6,51	4,43
Ciclopropilmetiloxi	152,0-153,0	-172	H ₂ O	60,52	6,87	4,15	60,06	6,63	4,04
Metoximetiloxi	155,8-153,3	-222	H ₂ O	55,03	6,46	4,27	55,46	6,45	4,20
2-fenil-1-etiloxi	135,5-137,5	-182	CH ₃ OH	65,10	6,50	3,61	65,01	6,33	3,55
Difenilmetiloxi	167,9-169,9	-122	CH ₃ COCH ₃	69,47	6,05	3,11	69,26	6,01	3,03
O-Clorobenciloxi	152,8-154,5	-192	CH ₃ OH	58,89	5,43	3,43	59,10	5,45	3,57
m-Clorobenciloxi	155,8-157,5	-212	CH ₃ OH	58,89	5,43	3,43	58,89	5,46	3,66
p-Clorobenciloxi	165,2-167,2	-192	CH ₃ OH	58,89	5,43	3,43	58,80	5,34	3,38
alfa-metilbenciloxi	189,4-190,4	-162	H ₂ O	65,10	6,50	3,61	64,75	6,21	3,53
m-Fluorobenciloxi	137,0-139,5	-292	CH ₃ OH	61,37	5,65	3,57	61,34	5,52	3,53
Ciclohexilmetiloxi	166,5-168,5	-202	CH ₃ OH	63,30	7,70	3,69	63,07	7,49	3,82
Δ i-(maleato hidrógeno) de									
2-picoliloxi	144,4-147,4	-132	CH ₃ OH	56,32	5,34	5,71	56,06	5,23	5,37
2-Tienilmetiloxi	141,0-144,0	-212	CH ₃ OH	56,97	5,57	3,69	57,21	5,51	3,96

Maleato hidrógeno de alcohol Eritro- 3- \sqrt{R} -alfa-(1-ani- noetil)-bencilico - H es	Punto de Fu- sión, a C.	$\Delta \gamma$ _D C=2	Disol- vente	Anál C
Etoxi	144,9-145,9	-18 ^a	H ₂ O	57,8
Isopropoxi	125,0-126,3	-18 ^a	H ₂ O	59,0
Butoxi	132,9-134,4	-16 ^a	H ₂ O	60,1
Aliloxi	140,5-142,0	-19 ^a	H ₂ O	59,4
Ciclopropilsetiloxi	152,0-153,0	-17 ^a	H ₂ O	60,5
Metoximetiloxi	155,8-153,3	-22 ^a	H ₂ O	55,0
2-fenil-1-etiloxi	135,5-137,5	-18 ^a	CH ₃ OH	65,1
Difenilmetiloxi	187,9-189,9	-12 ^a	CH ₃ SOCH ₃	69,4
O-Clorobenciloxi	152,8-154,5	-19 ^a	CH ₃ OH	58,8
m-Clorobenciloxi	155,8-157,5	-21 ^a	CH ₃ OH	58,8
p-Clorobenciloxi	165,2-167,2	-19 ^a	CH ₃ OH	58,8
alfa-metilbenciloxi	189,4-190,4	-18 ^a	H ₂ O	65,1
m-Fluorobenciloxi	137,0-139,5	-29 ^a	CH ₃ OH	61,3
Ciclohexilmetiloxi	166,5-168,5	-20 ^a	CH ₃ OH	63,3
Δ di-(maleato hidrógeno) de				
2-picoliloxi	144,4-147,4	-13 ^a	CH ₃ OH	56,3
2-Tienilmetiloxi	141,0-144,0	-21 ^a	CH ₃ OH	56,9

5791022 ABR



1970

N ^o D	Disol- vente	Análisis Calculado			Análisis Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
18 ^a	H ₂ O	57,86	6,79	4,49	58,12	6,81	4,54
18 ^a	H ₂ O	59,06	7,13	4,31	58,70	6,95	4,30
16 ^a	H ₂ O	60,16	7,42	4,12	59,77	7,05	4,23
19 ^a	H ₂ O	59,43	6,55	4,33	59,30	6,51	4,43
17 ^a	H ₂ O	60,52	6,87	4,15	60,06	6,63	4,04
22 ^a	H ₂ O	55,03	6,46	4,27	55,46	6,45	4,20
18 ^a	CH ₃ OH	65,10	6,50	3,61	65,01	6,33	3,35
12 ^a	CH ₃ SOCH ₃	69,47	6,05	3,11	69,26	6,01	3,03
19 ^a	CH ₃ OH	58,89	5,43	3,43	59,10	5,45	3,57
21 ^a	CH ₃ OH	58,89	5,43	3,43	58,89	5,46	3,66
19 ^a	CH ₃ OH	58,89	5,43	3,43	58,80	5,34	3,38
18 ^a	H ₂ O	65,10	6,50	3,61	64,75	6,21	3,58
23 ^a	CH ₃ OH	61,37	5,66	3,57	61,34	5,52	3,53
20 ^a	CH ₃ OH	63,30	7,70	3,69	63,07	7,49	3,82
13 ^a	CH ₃ OH	56,32	5,34	5,71	56,06	5,28	5,37
21 ^a	CH ₃ OH	56,97	5,57	3,69	57,21	5,51	3,96

379102 27



- 1 Se pueden preparar también las formas eritro y
treo de los siguientes compuestos y sus enantiómeros puros,
siguiendo los procedimientos de los ejemplos 1, 2, 3 y 4:
- alcohol 3-propoxi-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
- 5 alcohol 3-(p-fluorobenciloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(o-fluorobenciloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(m-metoxibenciloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(ciclopentilmetiloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
- 10 alcohol 3-(4-picoliloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(3-tienilmetiloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(4-piridiloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(2-piridiloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(2-piraziniloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(2-fenilciclohexiloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
- 15 alcohol 3-(1-ciclohexenil-3-oxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(alfa-etilbenciloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-bencílico.
alcohol 3-(m-cloro-alfa-metilbenciloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-
bencílico.
- 20 alcohol 3-(m-flúor-alfa-metilbenciloxi)-alfa- α -[1-aminoetil]-
bencílico.

EJEMPLO 6

Alcohol eritro- 3-metoxi-6-metil-alfa- α -[1-aminoetil]-bencilo-
co.

- 25 Se hidrogena a la presión atmosférica y 25°, --
una mezcla de 1,5 g. (0,0044 moles) de hidrocloreto de 3-me-
toxi-6-metil-alfa-aminopropiofenona y 0,5 g. de un cataliza-
dor de 10% de paladio sobre carbón en 30 ml. de agua, hasta
que se ha adsorbido un equivalente de hidrógeno. Se filtra
la mezcla de reacción y se concentra al vacío para dar un -
- 30 sólido blanco, el cual, después de dos recristalizaciones -



379102

1 en una mezcla de etanol-éter etílico da 1,3 g. (87%) del hidrocloreuro de alcohol eritro- 3-metoxi-6-metil-alfa- α -aminoetil- β -bencílico deseado, p.f. 249,0-250,0°C desc.

Análisis para: $C_{11}H_{18}ClNO_2$:

5 Calculado: C, 57,01; H, 7,83; N, 6,05;

Encontrado: C, 57,37; H, 7,52; N, 6,05.

Se prepara la 3-metoxi-6-metil-alfa-aminopropiofenona a partir de 2-bromo-4-metoxi-tolueno mediante la siguiente secuencia de operaciones:

10 3-Metoxi-6-metilpropiofenona

Se agrega gota a gota una solución de 3,8 g. -- (0,069 moles) de propionitrilo en 25 ml. de éter etílico anhidro a una solución agitada del reactivo de Grignard preparado a partir de 13,8 g. (0,069 moles) de 2-bromo-4-metoxi-tolueno y 1,7 g. (0,069 átomos gramo) de torneaduras de -- magnesio en 100 ml. de éter etílico anhidro. Una vez completada la adición se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 15 horas más. Se enfría luego la mezcla de reacción a 0°C y se trata con 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado y frío. Se separa la capa acuosa del ácido y se calienta a reflujo durante 90 minutos y después se enfría a la temperatura ambiente y se extrae con 250 ml. de éter etílico. Se seca el extracto etéreo sobre sulfato sódico anhidro, se -- filtra y se concentra hasta formar un aceite oscuro. La -- destilación a través de una columna Vigreux corta da 3,5 g. 25 (28,5%) de 3-metoxi-6-metilpropiofenona, p.e. 146,0-147,0°C a 18 mm. de presión de mercurio. Se redestiló una fracción central para análisis.

Análisis para: $C_{11}H_{14}O_2$:

30 Calculado: C, 74,12; H, 7,91;



Encontrado: **37,9102**, C, 63,75; H, 7,80.

3-Metoxi-6-metil-alfa-hidroxi-iminopropiofenona.

Se agrega gota a gota una solución de 2,1 g. - (0,018 moles) de nitrito isoamílico recién destilado en 50 ml. de éter etílico anhidro a una solución de 3,0 g. (0,017 moles) de 3-metoxi-6-metilpropiofenona en 50 ml. de éter -- etílico anhidro a la temperatura ambiente. Se burbujea continuamente cloruro de hidrógeno gaseoso y seco a través de la mezcla de reacción durante la adición y durante media hora más después de completada la adición. Se agita luego la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante tres - horas. Se separa el exceso de cloruro de hidrógeno y el disolvente éter a vacío y el sólido resultante con hexano se lava y se seca a 75°C para dar 2,6 g. (75%) de la oxima deseada; p.f. 135,0-138,0°C. Se obtuvo una muestra analítica con el mismo punto de fusión por recristalización a partir de una mezcla de metanol-hexano.

Análisis para: $C_{11}H_{13}NO_3$:

Calculado: C, 63,75; H, 6,32; N, 6,75;

Encontrado: C, 63,82; H, 5,98; N, 6,90.

Hidrocloruro de 3-metoxi-6-metil-alfa-aminopropiofenona.

Se hidrogena a 25°C y presión atmosférica, una mezcla de 3,0 g. (0,028 moles) de 3-metoxi-6-metil-alfa-hidroxi-iminopropiofenona en 100 ml. de una solución de cloruro de hidrógeno etanólica 2N y 0,5 g. de un catalizador de 5% de paladio sobre carbón hasta que se han adsorbido 2 --- equivalentes de hidrógeno. A continuación, se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente a vacío. Se cristaliza el residuo en una mezcla de metanol-acetato - de etilo para dar 3,0 g. (46%) de hidrocloruro de 3-metoxi-

379102

27



1 6-metil-alfa-aminopropiofenona, p.f. 179,7-182,7°C desc.

Análisis para: $C_{11}H_{16}ClNO_2$:

Calculado: C, 57,51; H, 7,02; N, 6,09

Encontrado: C, 57,56; H, 6,96; N, 6,26.

5 Se puede resolver el alcohol eritro- 3-metoxi-6-metil-alfa- α -aminoetil-bencílico racémico preparado de la forma descrita en el enantiomorfo levógiro por medios - conocidos en la técnica. Uno de dichos medios es como sigue:

10 Se disuelve la base libre del alcohol 3-metoxi-6-metil-alfa- α -aminoetil-bencílico racémico en un disolvente alcohólico adecuado y se agrega al mismo disolvente una cantidad equivalente de un ácido ópticamente activo -- tal como ácido (+) tartárico. Se filtra el precipitado y - se recristaliza para dar uno de los dos diestereoisómeros

15 posibles. El otro diestereoisómero se puede obtener a partir de los licores madre y se purifica por recristalización en un disolvente adecuado. Los compuestos alcohol eritro - 3-metoxi-alfa- α -aminoetil-bencílico ópticamente activos se pueden obtener exentos del ácido tartárico por trata---

20 miento con una base tal como carbonato sódico o hidróxido sódico.

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, pero usando cantidades equivalentes de 3-etoxi-6-etil-alfa-aminopropiofenona, 3-metoxi-6-isopropil-alfa-aminopropiofenona o 3-metoxi-6-butil-alfa-aminopropiofenona en lugar de - 3-metoxi-6-metil-alfa-aminopropiofenona, se producen respectivamente alcohol 3-etoxi-6-etil-alfa- α -aminoetil-bencílico y alcohol 3-metoxi-6-isopropil o butil-alfa- α -aminoetil-bencílico.

30

379 102 27



EJEMPLO 7

1. Hidrocioruro de alcohol eritro 5-fluoro-3-metoxi-alfa- β -aminoetil-7-bencilico.

5 Se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente, una mezcla de 1,5 g. (0,0071 moles) de 5-fluoro-3-metoxi-alfa-hidroxi-iminopropiofenona en 200 ml. de una solución etanólica 2N de cloruro de hidrógeno y 0,5 g. de un catalizador de 10% de paladio sobre carbón, hasta que se han adsorbido dos equivalentes de hidrógeno. Se filtra la -
10 mezcla de reacción y se concentra y el residuo se disuelve en 60 ml. de agua. Se agregan 0,5 g. de catalizador limpio de paladio sobre carbón y se continúa la hidrogenación hasta que se adsorbe un equivalente más de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra hasta un sólido,
15 el cual después de varias recristalizaciones en una mezcla de etanol-éter etílico, da 0,9 g. (53%) del hidrocioruro de alcohol eritro- 5-fluor-3-metoxi-alfa- β -aminoetil-7-bencilico deseado, p.f. 145,4-148,4°C. desc.

20 Análisis para: $C_{10}H_{15}ClFNO_2$:

Calculado: C, 50,96; H, 6,42; N, 5,94; Cl, 15,04

Encontrado: C, 50,45; H, 6,28; N, 6,42; Cl, 15,41.

25 Se prepara la correspondiente 5-fluor-3-metoxi-alfa-hidroxi-iminopropiofenona, a partir de m-fluor-anisol, por la siguiente secuencia de etapas.

4-bromo-5-flúoranisol

30 Se agrega gota a gota, una solución de 128 g. (0,80 moles) de bromo en 200 ml. de clorofomo a una solución agitada de 100 g. (0,793 moles) de m-flúor-anisol en

379102 27



1 100 ml. de cloroformo, a la temperatura ambiente. Después
de que la adición es completa, se calienta la mezcla de --
reacción 8 horas a reflujo y se agita luego durante la no-
che a la temperatura ambiente. Se lava la solución resul-
5 tante con 400 ml. de agua y 300 ml. de una solución de hi-
dróxido sódico al 10%. Se seca el extracto de cloroformo -
sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. El
residuo se destila a través de una columna Vigreux corta -
para dar 149 g. (91%) de 4-bromo-5-fluor-anisol p.e. 109-
10 110°C. La cromatografía de gases indica que el producto es
homogéneo.

Hydrocloruro de 3-amino-5-fluor-anisol

Se prepara a partir de 4-bromo-5-fluor-anisol -
por el mismo procedimiento usado para la preparación de 3-
15 amino-5-metil-anisol (ver Ejemplo 8). La recristalización -
del hidrocloreuro crudo en una mezcla disolvente de metanol-
acetato de etilo da un rendimiento del 55% de hidrocloreuro
de 3-amino-5-fluor-anisol, p.f. 220,0-227,0°C, desc.

Análisis para: C_7H_9ClFNO :

20 Calculado: C, 47,33; H, 5,10; N, 7,88;

Encontrado: C, 47,19; H, 4,89; N, 7,83.

3-bromo-5-fluor-anisol

Se prepara a partir de 3-amino-5-fluor-anisol,
por el mismo procedimiento usado para la preparación de 3-
25 bromo-5-metil-anisol (ver Ejemplo 8) y se obtiene con un --
rendimiento del 66%, p.e. 93-94°C a 16-17 mm. La cromato--
grafía de gases indica que el producto es homogéneo.

5-fluor-3-metoxipropiofenona

Se agrega gota a gota una solución de 3,3 g. -
30 (0,057 moles) de propionaldehído en 50 ml. de tetrahidrofu

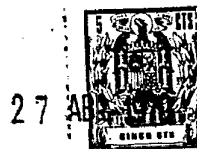
379102 27



1 rano seco exento de peróxido a una solución agitada del --
reactivo de Grignard preparado a partir de 11,7 g. (0,057
moles) de 3-bromo-5-fluoranisol y 1,3 g. (0,057 átomos gra
5 mo) de torneaduras de magnesio en 50 ml. de tetrahidrofura
no. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante la
adición y durante 15 horas más después de completada la --
adición. Después de verter la mezcla de reacción sobre una
mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado, se extrae
el producto crudo en 500 ml. de éter etílico. El extracto
10 etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhi
dro, se filtra y se concentra a vacío. Se destila el acei
te residual a través de una columna Vigreux corta para dar
2,9 g. (30%) de 1-(5-fluor-3-metoxifenil)-1-propanol, p.e.
134-7^oC a 15 mm. Se agrega gota a gota una solución de 1,3
15 g. (0,013 moles) de trióxido de cromo en 20 ml. de agua --
conteniendo 1,1 ml. de ácido sulfúrico concentrado a una -
solución agitada y fría (5^o) de 2,3 g. (0,013 moles) de al
cohol en 25 ml. de acetona. Se agita la mezcla de reacción
durante 6 horas más, tiempo durante el cual se deja elevar
20 lentamente la temperatura de reacción hasta la temperatura
ambiente. Después de saturar la solución de reacción con -
cloruro de hidrógeno, se extrae la mezcla de reacción con
varias porciones de éter etílico. Se combinan los extrac--
tos éteres, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se fil
25 tran y se concentran a vacío para dar 2,3 g. (98%) de 5-
fluor-3-metoxipropiofenona en forma de aceite verde claro.
5-Fluor-3-metoxi-alfa-hidroxi-iminopropiofenona, p.f.
107,3-109,8^oC.

30 Se prepara con un rendimiento del 50% por ni--
trosación de 5-fluor-3-metoxipropiofenona, por el mismo --

29
379102



1 procedimiento usado para la preparación de 3-metoxi-6-metil-alfa-hidroxi-iminopropiofenona (ver Ejemplo 6).

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, pero usando cantidades equivalentes de 5-cloro-3-metoxi-alfa-hidroxi-iminopropiofenona y 5-bromo-3-metoxi-alfa-hidroxi-iminopropiofenona, en lugar de 5-fluor-3-metoxi-alfa-hidroxi-iminopropiofenona, se produce alcohol eritro 5-cloro o bromo-3 metoxi-alfa-1-aminoetil-bencílico.

10 Se pueden resolver los compuestos eritro preparados anteriormente en sus enantiomorfos, por métodos conocidos en la técnica.

EJEMPLO 8

Hidrocloruro de alcohol eritro 3-metoxi-5-metil-alfa-1-aminoetil-bencílico.

15 Se prepara hidrocloruro de alcohol eritro-3-metoxi-5-metil-alfa-1-aminoetil-bencílico racémico, p.f. 169,7-172,2°C, desc., con un rendimiento del 51% a partir de 3-metoxi-5-metil-alfa-hidroxi-iminopropiofenona, por el mismo método usado para la preparación del correspondiente derivado 5-fluor (ver Ejemplo 7).

Análisis para: $C_{11}H_{18}ClNO_2$:

Calculado: C, 57,01; H, 7,83; N, 6,05; Cl, 15,30;

Encontrado: C, 56,29; H, 7,80; N, 6,08; Cl, 15,28.

25 Se prepara la correspondiente 3-metoxi-5-metil-alfa-hidroxi-iminopropiofenona a partir de 2-cloro-5-metil-anisol, mediante la secuencia de etapas siguiente:

Hidrocloruro de 3-amino-5-metil-anisol

30 Se agrega una solución de 15,7 g. (0,10 moles)

379102

27



1 de 2-cloro-5-metilanisol en 50 ml. de éter de petróleo ---
(30-60°C) durante un período de una hora, a una solución -
agitada de amida sódica, preparada a partir de 9,2 g. (0,40
5 moles) de sodio, en 500 ml. de amoniaco líquido. Después -
de agitar el amoniaco líquido durante tres horas, se agre-
gan 30 g. de cloruro de amonio y 100 ml. de benceno y se -
deja evaporar el exceso de amoniaco durante la noche. Se -
lava el residuo pardo con benceno, el cual se extrae luego
10 con 500 ml. de ácido clorhídrico 1N. Se enfrían los extrac-
tos ácidos y se tratan con una solución al 40% de hidróxi-
do sódico hasta que son fuertemente básicos. El producto -
crudo se extrae en 300 ml. de éter etílico, el cual se se-
ca luego sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se con-
centra. El aceite residual se disuelve en metanol, se tra-
15 ta con una solución etanólica de cloruro de hidrógeno y se
diluye con acetato de etilo. Se forma un precipitado color
de rosa, el cual se recristaliza dos veces en metanol-ace-
tato de etilo, para dar 12,3 g. (71%) del hidrocioruro de
3-amino-5-metilanisol deseado, p.f. 265°C, desc.

20 3-bromo-5-metilanisol

Se agrega una solución de 4,9 g. (0,071 moles)
de nitrito sódico en 25 ml. de agua, durante una hora, a -
una solución agitada de 12,3 g. (0,071 moles) de 3-amino-5-
metilanisol en 75 ml. de ácido clorhídrico al 48% recién -
25 destilado que se mantiene a una temperatura menor de 5°C -
con un baño de hielo-cloruro sódico externo. Se agrega in-
mediatamente la mezcla resultante en porciones a una solución
caliente de 6,7 g. (0,047 moles) de bromuro cuproso en 50
30 ml. de ácido bromhídrico al 48% recién destilado. Una vez
completada la adición, se destila con vapor la mezcla de -

379102

27



1 reacción y se recogen 800 ml. de destilado. Se extrae el -
destilado con 400 ml. de benceno, que después se lavan con
una solución al 5% de hidróxido sódico, una solución de --
ácido clorhídrico 3N y agua. Se seca el extracto bencénico
5 sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. Se
destila el residuo a través de una columna Vigreux corta,
para dar 3,1 g. (22%) de 3-bromo-5-metilanisol, p.e. 119-
122°C a 20 mm. de presión. La cromatografía de gases indi-
ca que el producto tiene una pureza del 93%.

10 3-metoxi-5-metilpropiofenona

Se preparan a partir de 3-bromo-5-metilanisol
con un rendimiento del 40%, por el procedimiento usado para
la preparación del derivado 6-metilico (ver Ejemplo 6). -
La cromatografía de gases indica que el producto, p.e. --
15 150-155°C a 17 mm. de presión de mercurio, es homogéneo.

3-metoxi-5-metil-alfa-hidroxi-iminopropiofenona

Se prepara con un rendimiento de 57%, a partir
de 3-metoxi-5-metilpropiofenona, por el mismo procedimien-
to usado para la preparación del derivado 6-metilico (ver
20 Ejemplo 6). Se obtiene una muestra analítica, p.f. 106,0-
110,0°C., por recristalización en una mezcla de metanol-he-
xano.

Análisis para: $C_{11}H_{13}NO_3$:

Calculado: C, 63,75; H, 6,32; N, 6,76;

25 Encontrado: C, 63,16; H, 6,13; N, 6,74.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, pero
usando cantidades equivalentes de 3-metoxi-5-etil-alfa-hi-
droxi-iminopropiofenona y 3-metoxi-5-isopropil-alfa-hidro-
xi-iminopropiofenona en lugar de la 3-metoxi-5-metil-alfa-
hidroxi-iminopropiofenona usada anteriormente, se obtiene



1 respectivamente alcohol eritro- 3-metoxi-5-etil o isopro-
 pil-alfa-1-aminoetil-bencílico.

 Se pueden resolver los compuestos eritro prepa-
 rados anteriormente en sus enantiomorfos, por métodos cono-
5 cidos en la técnica y descritos previamente.

EJEMPLO 9

 Se pueden preparar otros análogos sustituidos
 en el núcleo de los compuestos mostrados en la fórmula I,
 siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 6,
10 7 y 8 anteriores, pero empleando cantidades equimolares de
 otros materiales de partida sustituidos en el núcleo. Se -
 pueden preparar así los siguientes productos finales desea-
 dos:

15 Alcohol-eritro 3-metoxi-5-cloro-alfa-1-aminoetil-bencíli-
 co,

 Alcohol-eritro 3-metoxi-4-cloro-alfa-1-aminoetil-bencíli-
 co,

 Alcohol-eritro 3-etoxi-4-cloro-alfa-1-aminoetil-bencílico.

 Alcohol eritro 3,5-dimetoxi-alfa-1-aminoetil-bencílico,

20 Alcohol eritro 3-metoxi-5-trifluorometil-alfa-1-aminoetil-
 bencílico,

 Alcohol-eritro 3-etoxi-5-trifluorometil-alfa-1-aminoetil-
 bencílico,

25 Alcohol-eritro 3-metoxi-5-fenil-alfa-1-aminoetil-bencíli-
 co,

 Alcohol eritro 3-metoxi-6-fenil-alfa-1-aminoetil-bencíli-
 co.

EJEMPLO 10

30 Maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa-
 1-aminoetil-bencílico (1R,2S)

379102 27 AB



1
5
10
15
20
25
30

Se calienta a 85°C, una mezcla agitada de 2,0 g. (0,012 moles) de alcohol (-) eritro 3-hidroxi-alfa- β -aminoetil- γ -bencílico, 100 ml. de dimetilsulfóxido y 6,0 ml. de una solución de hidróxido sódico 2N. Se agrega lentamente a la mezcla de reacción una solución de 2,1 g. (0,013 moles) de bromuro de bencilo en 10 ml. de dimetilsulfóxido y la mezcla resultante se agita a 85°C durante dos horas y se vierte luego sobre 500 ml. de hielo y agua. Se satura la solución resultante con cloruro sódico, se extrae con 4 porciones de 200 ml. de acetato de etilo y se combinan los extractos orgánicos. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar, se obtienen 3,9 g. de alcohol eritro 3-benciloxi-alfa- β -aminoetil- γ -bencílico crudo. Este producto se disuelve en etanol tibio y se trata con 5,8 g. de ácido maléico. Después de diluir con éter etílico, precipitan 3,5 g. (97%) de maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa- β -aminoetil- γ -bencílico, p.f. 149-52°. La recrystalización en una mezcla de etanol-éter etílico da 3,2 g. (90%), p.f. 150,0-154,0°C de maleato hidrógeno de alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa- β -aminoetil- γ -bencílico.

Siguiendo el procedimiento anterior, pero usando una cantidad equimolar de cloruro de bencilo, bromuro de m-clorobencilo, bromuro de p-clorobencilo, bromuro de o-clorobencilo o bromuro de m-fluorbencilo, en lugar del bromuro de bencilo allí utilizado, se obtiene alcohol (-) eritro 3-benciloxi, m-clorobenciloxi, p-clorobenciloxi, o cloro-benciloxi o m-fluorobenciloxi-alfa- β -aminoetil- γ -bencílico (1R,2S).

379102 27



EJEMPLO 11

1 Alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa-1-etilaminoetil7-ben-
cílico (1R,2S).

5 Se enfría a 5-10°C una solución agitada de 2,6
g. de alcohol (-) eritro 3-benciloxi-alfa-1-aminoetil7-
bencílico en 25 ml. de piridina y se agregan 1,1 g. de an-
hídrido acético gota a gota. Después de agitar a la tempe-
ratura ambiente se separa el exceso de piridina bajo pre--
sión reducida y se aísla el alcohol eritro 3-benciloxi-al-
10 fa-1-acetamidoetil7-bencílico crudo, por extracción en --
acetato de etilo. Se lava el extracto con ácido clorhídri-
co diluído, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se fil--
tra y se concentra para dar el derivado N-acetílico.

15 Se disuelve después el alcohol eritro 3-benci-
loxi-al-fa-1-acetamidoetil7-bencílico en 25 ml. de éter --
etílico y se agrega a una solución de 0,5 g. de hidruro de
litio y aluminio, en 50 ml. de éteretílico. Se calienta
la mezcla de reacción a reflujo durante 12 horas. Se agre-
ga agua lentamente para destruir cualquier exceso de hidru-
ro de litio y aluminio y se concentra la mezcla de reacción
20 hasta volumen reducido. A continuación se aísla el alcohol
(-) eritro 3-benciloxi-al-fa-1- etilaminoetil7-bencílico -
(1R,2S), de la mezcla de reacción.

25 Se puede preparar alcohol (-) eritro 3-bencilo-
xi-al-fa-1-metilaminoetil7-bencílico (1R,2S), reduciendo -
el alcohol (-) eritro 3-benciloxi-al-fa-1-formamidoetil7-
bencílico, de forma similar a la descrita anteriormente. Se
puede preparar el alcohol (-) eritro 3-benciloxi-al-fa-1-
formamidoetil7-bencílico, haciendo reaccionar alcohol (-)
30 eritro 3-benciloxi-al-fa-1-aminoetil7-bencílico con un ex-

379102



1 ceso de formiato de etilo.

Se pueden preparar otros derivados N-metílicos o N-etílicos de alcohol 3-sustituído-alfa-1-aminoetil7- - bencílico, usando una cantidad equivalente de alcohol 3-
5 sustituído-alfa-1-aminoetil7- - bencílico en lugar del alcohol 3-benciloxi-alfa-1-aminoetil7- - bencílico empleado anterior-
mente y siguiendo los procedimientos antes descritos.

EJEMPLO 12

10 Preparación de fumarato de alcohol-treo-3-hidroxi-alfa-1-
aminoetil7- - bencílico racémico.

m-Benciloxi-alfa-bromopropiofenona

Se agrega una solución de 32,5 g. (0,203 moles) de bromo en 50 ml. de cloruro de metileno, durante tres --
cuartos de hora, a una solución agitada de 50 g. (0,208 mo-
15 les) de m-benciloxipropiofenona en 500 ml. de cloruro de -
metileno. Se burbujea nitrógeno a través de la reacción du-
rante la adición y durante tres horas más después de com-
pletada la adición. Se lava la solución de cloruro de me--
tileno con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se
20 seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar el -
agente secante, se evapora el disolvente cloruro de metileno
a presión reducida y el residuo se disuelve en éter etili-
co. Se lava la solución etérea con una solución al 5% de -
hidróxido sódico y agua y posteriormente se seca sobre sul-
25 fato sódico anhidro y se filtra. La separación del éter di-
solvente y recristalización del residuo en hexano da 50,5
g. (78%) de la alfa-bromocetona, p.f. 46,5-49,0°.

Análisis para: C₁₆H₁₅BrO₂:

Calculado: C, 60,20; H, 4,74; Br, 25,04;

30 Encontrado: C, 59,96; H, 4,58; Br, 25,36.



379102

1 Hidrocloreuro de m-benciloxi-alfa-dibencilaminopropiofenona

Se agita a reflujo durante seis horas, una solución de 33,5 g. (0,105 moles) de m-benciloxi-alfa-bromopropiofenona y 43,4 g. (0,220 moles) de dibencilamina en 400 ml. de alcohol etílico absoluto. Se filtra la mezcla de reacción enfriada y el filtrado se concentra a presión reducida. Se extrae el residuo con éter etílico, que después se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar y concentrar, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se trata con una solución etanólica de cloruro de hidrógeno y se enfría. Se separa una pequeña cantidad de hidrocloreuro de dibencilamina por filtración. Se agrega éter etílico al filtrado, para precipitar 17,0 g. (34,4%) de hidrocloreuro de m-benciloxi-alfa-dibencilaminopropiofenona, p.f. 142,9-145,9°.

Se obtiene una muestra analítica por recristalización adicional en una mezcla de acetato de etilo-hexano.

Análisis para: $C_{30}H_{30}ClNO_2$:
Calculado: C, 76,33; H, 6,41; N, 2,97;
Encontrado: C, 76,29; H, 6,06; N, 3,21.

Alcohol-treo m-benciloxi-alfa-1-dibencilaminoetil7-bencilico.

Se convierte el hidrocloreuro de m-benciloxi-alfa-dibencilaminopropiofenona, 4,26 g. (9,03 milimoles) en la base libre por agitación en un embudo de separación con 25 ml. de agua, 5 ml. de una solución al 10% de hidróxido sódico y 50 ml. de éter etílico, hasta que se ha disuelto todo el sólido. Se lava el extracto en éter etílico con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se agre

379102



1 ga el extracto de éter etílico filtrado a lo largo de media
hora sobre una mezcla bien agitada de 0,3 g. de hidruro de
litio y aluminio y 20 ml. de éter etílico seco, bajo nitró-
geno. Después de agitar durante cuatro horas a reflujo, se
5 enfria la mezcla de reacción en un baño de hielo y se des-
compone el exceso de hidruro de litio y aluminio con una -
solución saturada de tartrato de sodio-potasio. La mezcla
acuosa y viscosa resultante se extrae varias veces con ace-
tato de etilo. Se lavan los extractos combinados de aceta-
to de etilo con una solución saturada de cloruro sódico, -
10 se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. Se eva-
pora el disolvente a presión reducida para dar 3,2 g. (81,0
) del treo alcohol, p.f. 117,6-122,1; ablandamiento a 115°. La
recristalización en una mezcla disolvente de benceno-he-
xano, seguida por recristalización en metanol, da 2,4 g.
15 (60,7%) de alcohol treo m-benciloxi-alfa-1-dibencilaminoe-
til-7-bencilico, p.f. 122,6-124,6°.

Análisis para: $C_{30}H_{31}NO_2$:

Calculado: C, 82,34; H, 7,14; N, 3,20;

20 Encontrado: C, 81,89; H, 6,80; N, 3,20.

Fumarato de alcohol treo m-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-ben-
cílico.

25 Se hidrogena a 25°C y presión atmosférica, una
mezcla de 1,0 g. de catalizador de 5% de paladio sobre car-
bón y 2,15 g. (4,92 milimoles) de alcohol treo m-benciloxi-
alfa-(1-dibencilaminoetil)-bencilico en 50 ml. de etanol -
absoluto conteniendo 1,0 ml. de una solución etanólica 8N
de cloruro de hidrógeno. Al cabo de 15 minutos, se han ab-
sorbido dos equivalentes de hidrógeno. Se separa el catali-
30 zador de paladio por filtración y se reemplaza por 1,0 g.

379102



1 del catalizador de 5% de paladio sobre alúmina. Se adsor-
be un equivalente más de hidrógeno suavemente a 52° y pre-
sión atmosférica. Se separa el catalizador por filtración
y se evapora el disolvente etanol a presión reducida. Se -
5 disuelve el residuo en agua, se neutraliza con bicarbonato
sódico, se satura con cloruro sódico y se extrae varias ve-
ces con acetato de etilo. Se combinan los extractos de ace-
tato de etilo, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se -
filtran y se concentran hasta formar 0,1 g. de un aceite.
10 Se obtienen 0,33 g. adicionales del producto crudo por --
evaporación del extracto acuoso a sequedad bajo presión re-
ducida y extracción del residuo con acetato de etilo ca---
liente. El tratamiento del producto crudo con una cantidad
equivalente de ácido fumárico en etanol y acetato de etilo
15 da la sal fumarato de alcohol treo m-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -amino
etil $\sqrt{7}$ -bencílico, p.f. 212,4-214,4°, desc. Una recristaliza-
ción adicional en una mezcla disolvente de metanol-acetato
de etilo da una muestra analítica, p.f. 215,4-216,4°, desc.

Análisis para: $C_{22}H_{30}N_2O_8$:

20 Calculado: C, 58,65; H, 6,71; N, 6,22;
Encontrado: C, 58,29; H, 6,66; N, 6,64.

EJEMPLO 13

Fumarato de alcohol (-) treo m-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -aminoetil $\sqrt{7}$ -
bencílico (1R,2R).

25 Se agrega un total de 5,0 g. (0,0239 moles) de
alcohol (+) eritro m-hidroxi-alfa- $\sqrt{1}$ -acetamidoetil $\sqrt{7}$ -bencí-
lico (1S,2R) en cuatro porciones, durante media hora, a 40
ml. de cloruro de tionilo en un baño de hielo. Se deja en-
tibir la mezcla de reacción a 25°C durante tres horas y -
30 luego se agita a 40-45° durante 15 minutos. Después de con-

379102



1970

1 centrar a 15 mm. y 30-35°, se agrega benceno y se vuelve a
 concentrar la mezcla. Se agregan 50 ml. de una solución de
 ácido clorhídrico 2N al residuo y se calienta la mezcla a
 5 reflujo durante dos horas. Se concentra la solución a va-
 cío, se agregan 50 ml. de alcohol isopropílico al residuo
 y luego se vuelve a concentrar. Se disuelve el residuo en
 30 ml. de agua, se ajusta el pH a 8,0 con carbonato potási-
 co y se extrae el producto con cuatro porciones de 30 ml.
 de acetato de etilo. Se combinan los extractos de acetato
 10 de etilo, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se
 filtran y se concentran. Se disuelve el residuo, 0,95 g.,
 en etanol y se trata con 0,90 g. de ácido fumárico. Se re-
 cristaliza la sal fumarato del producto, 0,63 g., p.f. --
 196,7-202,2° desc., en una mezcla de metanol-acetato de -
 15 etilo para dar 0,27 g. de fumarato de alcohol (-) treo m-
 hidroxí-alfa- α -aminoetil-bencílico (1R,2R), p.f. 208,2-
 209,7°, desc. $\alpha_D^{20} = 28^\circ$ (C=2).

Análisis para: $C_{11}H_{15}NO_4$:

Calculado: C, 58,65; H, 6,71; N, 6,22;

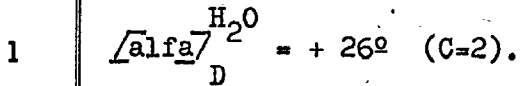
Encontrado: C, 58,84; H, 6,53; N, 6,35.

EJEMPLO 14

Fumarato de alcohol (+) treo m-hidroxí-alfa- α -aminoetil-bencílico (1S,2S).

25 Se prepara fumarato de alcohol (+) treo m-hidro-
 xi-alfa- α -aminoetil-bencílico (1S,2S) a partir de alcohol
 (-) eritro m-hidroxí-alfa- α -acetamidoetil-bencílico (1R,
 2S) por el mismo procedimiento usado para la preparación -
 del isómero (-) treo (Ejemplo 13). Se recristaliza el pro-
 ducto crudo en una mezcla de metanol-acetato de etilo para
 30 dar una muestra analítica, p.f. 206,0-207,0°, desc. -----

379 102



Análisis para: $C_{11}H_{15}NO_4$:

Calculado: C, 58,65; H, 6,71; N, 6,22;

Encontrado: C, 58,78; H, 6,78; N, 6,11.

5

EJEMPLO 15

El siguiente ejemplo describirá formulaciones farmacéuticas típicas que utilizan los compuestos activos de la presente invención.

Cápsula llenada en seco

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades Mg.</u>
Alcohol (-) eritro 3-(m o p-clorobenciloxi)-alfa- α -aminoetil-bencílico, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (tal como el maleato hidrógeno) equivalente a	5,0 mg. de base
Bisulfito sódico	0,44 mg.
Almidón de maíz	190,07 mg.

15

Tableta comprimida

20

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades Mg.</u>
Alcohol (-) eritro 3-(m o p-clorobenciloxi)-alfa- α -aminoetil-bencílico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, equivalente a	5,0 mg. de base
Bisulfito sódico	0,10 mg.
Manitol	20,00 mg.
Sulfato cálcico	161,26 mg.
Almidón de maíz	5,0 mg.
Talco	3,00 mg.

25

30

379 102



2 970

1	Goma Guar	10,00 mg
	Amarillo número 6 FD & C Al: Lake	
	17 %	0,15 mg.
	Estearato de magnesio	1,00 mg.

5 Solución inyectable

Ingredientes

Cantidades Mg.

10	Alcohol (-) eritro 3-(m o p-cloro-benciloxi)-alfa-[1-aminoetil]-ben-cílico en forma de una sal farma-céuticamente aceptable, equivalen-te a	5,0 mg. de base
	Bisulfito sódico	2,20 mg.
	Cloruro sódico	4,40 mg.
	Metilparabeno USP	1,50 mg.
15	Propilparabeno USP	0,20 mg.
	Agua para inyección, c.s.	1,0 ml.

Los parabenos se pueden reemplazar por otros preservativos, tales como fenol al 0,5% o cloruro de benzalconio al 0,01-0,02%. Similarmente, se pueden emplear otros ingredientes activos, como los compuestos indicados en el Ejemplo 5, en lugar de los ingredientes activos usados en las formulaciones anteriores.

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

25

30

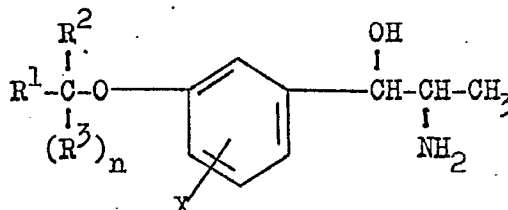


- REIVINDICACIONES -

1

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de alcohol 3-hidroxi-alfa-(1-aminoetil)-bencílico de fórmula:

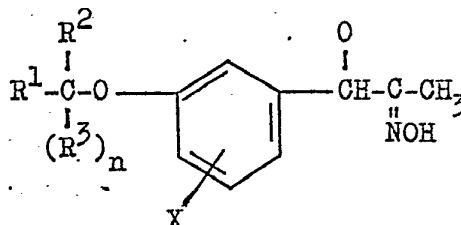
5



10

en donde R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o un radical heterocíclico, R² es hidrógeno o alquilo, y donde R¹ y R² se pueden combinar para formar un anillo alicíclico o heterocíclico saturado; R³ es hidrógeno o alquilo; X es hidrógeno, halógeno, alcoxi o alquilo, y n es 0 o el entero 1; cuyo procedimiento consiste en reducir catalíticamente un compuesto de la fórmula:

15

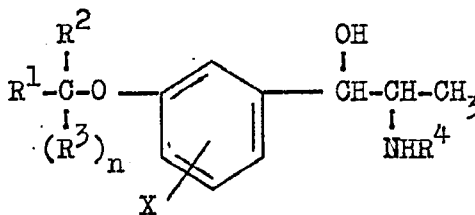


20

donde R¹, R², R³, X y n son los definidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula:

25



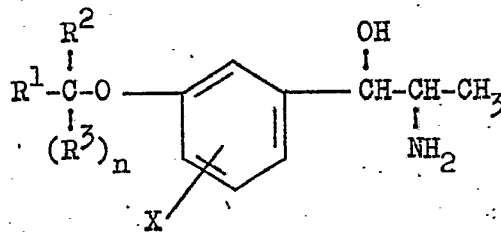
30

donde R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, ciclo-



1 alquilo, alqueno, cicloalqueno, alcoxi, fenilo, fenilo
sustituido, bencilo, bencilo sustituido o un radical hete-
rocíclico; R² es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilo susti-
tuido y donde R¹ y R² se pueden combinar para formar un
5 anillo alicíclico o heterocíclico, saturado o insaturado;
R³ es hidrógeno, alquilo, o fenilo; X es hidrógeno, halóge-
no, alcoxi o alquilo, n es 0 o el entero 1; y R⁴ es alquilo
inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar
un compuesto de fórmula:

10



15

donde R¹, R², R³, X y n son los definidos previamente, con
un anhídrido alcanoílico inferior o un formiato de alquilo
inferior, para formar el correspondiente derivado N-alcanoí-
lico inferior y reducir este último derivado N-alcanoílico
inferior, para formar el producto deseado.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 2
en el que el alcohol bencilico de partida se encuentra en
la configuración eritro (1R,2S) para formar los productos
finales eritros (1R,2S) deseados.

25

4. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AL-
COHOL 3-HIDROXI-ALFA-(AMINOETIL)-BENCILICO".

30

379102



1970

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 27 Abril 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Bernardo Ungria'.

10

379102

15

20

25

A large, dark, handwritten scribble or signature that spans across the left margin and partially into the main text area, located below the number 25.

30