

23 OCT. 1978

442022

P.- 61.192

Case 1/495-I  
Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. C. of C.

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

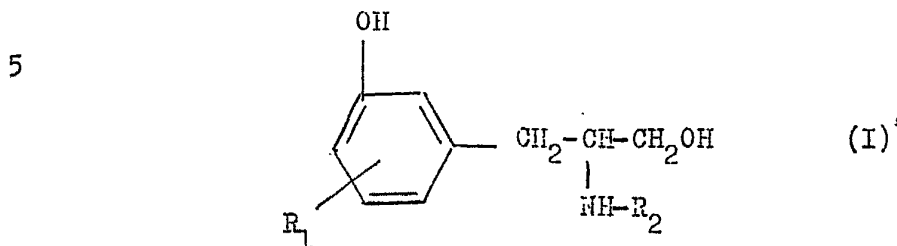
A nombre de C.H. BOEHLINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS  
DE PROPANOL"

El invento concierne a derivados de propanol de la fórmula



10 en forma de los racematos y de las formas ópticamente activas individuales, así como de las correspondientes sales por adición de ácido.

En la fórmula I

15  $\text{R}_1$  significa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo hidroxilo o el grupo trifluorometilo o un grupo alcoholilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono;

20  $\text{R}_2$  significa el átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo bencilo.

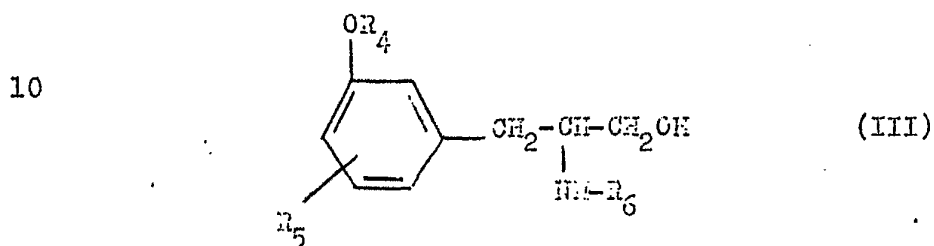
Han de ser resaltados los compuestos en los que  $\text{R}_1$  representa el átomo de hidrógeno, átomos de flúor, cloro o bromo, o los grupos hidroxilo, metilo, metoxi o trifluorometilo, y  $\text{R}_2$  representa hidrógeno, metilo, etilo o bencilo. Son especialmente importantes

25

aquéllos de estos compuestos en los que  $R_1$  representa el átomo de cloro, o los grupos 5-hidroxi, metilo, metoxi o trifluorometilo.

5 Los nuevos compuestos son preparados de acuerdo con un procedimiento en sí conocido:

Se elimina el grupo protector o los grupos protectores desde un compuesto de la fórmula.



15 en donde  $R_4$  representa el átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo OH fenólico,  $R_5$  representa el radical  $R_1$  o el grupo  $OR_7$ , en que  $R_7$  representa un grupo protector del grupo OH fenólico, y  $R_6$  designa el radical  $R_2$  o un grupo protector del grupo amino, susceptible de ser separado por hidrogenólisis, representando  
20 por lo menos uno de los símbolos  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  un radical a separar.

25 Grupos protectores de OH pueden ser grupos susceptibles de ser eliminados por hidrólisis, por hidrogenólisis o por desdoblamiento de éter, por ejem-

5 plo grupos alcoholilo tales como metilo, grupos bencilo  
o grupos acilo. La separación de estos grupos protecto-  
res se efectúa de manera en sí conocida; en el caso de  
la hidrólisis, con ácidos o bases acuosos, en el caso  
de la hidrogenólisis, con hidrógeno y catalizadores de  
10 hidrogenación usuales, por ejemplo platino, paladio o  
níquel Raney, y en el caso del desdoblamiento de éter,  
por ejemplo, con ácido bromhídrico, ácido clorhídrico,  
eterato de trifluoruro de boro, tribromuro de boro, clo-  
ruro de aluminio.

Los productos de reacción que resul-  
tan en forma de racematos pueden ser desdoblados, según  
métodos usuales, en los antípodas ópticos.

15 Las bases de la fórmula I son trans-  
formadas eventualmente en sales de acuerdo con métodos  
usuales, o, caso de que estén presentes en forma de sa-  
les, son transformadas en sales de otros ácidos o en ba-  
ses libres.

20 Para la preparación de las sustancias  
de partida sirven procedimientos en sí conocidos. Los  
ésteres de  $\alpha$ -aminoácido necesarios para el procedi-  
miento pueden obtenerse por ejemplo pasando por correspon-  
dientes azlactonas o por reacción de halogenuros de ben-  
cilo adecuadamente sustituidos con ésteres de ácido  
25 acetamidocianacético o ésteres de ácido acetamidomaló-

nico.

Los compuestos de acuerdo con el invento son valiosos fármacos y productos intermedios para su preparación. Tienen propiedades simpaticomiméticas, pueden servir como agentes para el corazón y para la circulación, y pueden ser utilizados sobre todo como sustancias activas que aumentan la presión sanguínea con una larga duración del efecto. Especialmente en lo que se refiere a su duración del efecto los nuevos compuestos superan considerablemente a preparados usuales en el comercio con igual sentido de efecto. Así, el tiempo para la reducción a la mitad del efecto del 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol de acuerdo con el invento es alrededor de tres veces más largo que el tiempo para la reducción a la mitad del efecto del 1-(3-hidroxifenil)-2-etilamino-etanol.

Para la administración, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas con las sustancias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en formas medicamentosas habituales, por ejemplo en tabletas, grageas, cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios.

La dosis individual se encuentra entre aproximadamente 1 y 100 mg, preferiblemente 5 y 20 mg, dependiendo de la forma de administración, de la

sustancia activa y del peso corporal de la persona que ha de ser tratada.

5 A continuación se dan algunos ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

Tabletas

Composición:

|    |  |                    |
|----|--|--------------------|
|    | Sustancia activa de acuerdo con el invento | 5 partes en peso   |
| 10 | Acido esteárico                            | 5 partes en peso   |
|    | Glucosa                                    | 580 partes en peso |

15 Los componentes son transformados de manera usual en tabletas de 0,600 g de peso. En caso deseado, el contenido de sustancia activa puede ser disminuido o aumentado, y se puede aumentar o disminuir correspondientemente la cantidad de glucosa.

Supositorios

Composición:

|    |  |                     |
|----|--|---------------------|
|    | Bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidro- |                     |
| 20 | xifenil)-1-propanol                    | 20 partes en peso   |
|    | Lactosa, pulverizada                   | 45 partes en peso   |
|    | Manteca de cacao                       | 1635 partes en peso |

25 Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso.

Cápsulas

Composición:

|   |  |                    |
|---|--|--------------------|
|   | Sustancia activa de acuerdo con el invento | 10 partes en peso  |
| 5 | Lactosa                                    | 490 partes en peso |
|   | Fécula de maíz                             | 400 partes en peso |

Porciones de 1.000 mg cada una de los componentes finamente pulverizados y cuidadosamente mezclados, son cargadas en cápsulas de gelatina dura.

10 Los siguientes Ejemplos deben explicar con mayor detalle la preparación de las sustancias activas de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1

15 Bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxiifenil)-1-propanol  
a) Clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol

20 6,8 g (28 milimoles) de éster metílico de 3,5-dimetoxifenilalanina son disueltos en 35 ml de tetrahidrofurano absoluto y son añadidos gota a gota a 20-30°C a una suspensión agitada de 3,2 g (89 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 35 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas más, se enfría y se descompone cuidadosamente con agua. A continuación se extrae con acetato de

25

etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación en vacío. El residuo es transformado en el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

5 Rendimiento: 6,5 g (65% de la teoría);  
punto de fusión 165°C.

b) Bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxi-fenil)-1-propanol

10 4,5 g (18,5 milimoles) de clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol son puestos en ebullición a reflujo durante una hora junto con 45 ml de bromuro de hidrógeno. Luego se separa por destilación en vacío el ácido bromhídrico en exceso y se deshidrata el residuo azeotrópicamente con tolueno/alcohol.  
15 El residuo cristalino es recrystalizado en isopropanol/éter.

Rendimiento: 1,8 g (37% de la teoría);  
punto de fusión 118-120°C.

20

Ejemplo 2

Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-1-propanol

a) Clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-1-propanol.  
25

55,5 g (0,16 moles) de éster etílico de N-benzoil-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-alanina (punto de fusión 133°C) son disueltos en 550 ml de tetrahidrofurano absoluto y son añadidos gota a gota lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, a una suspensión agitada de 37 g (0,98 moles) de hidruro de litio y aluminio en 1.850 ml de tetrahidrofurano. Una vez terminada la adición, se pone en ebullición a reflujo durante 5 horas, se deja reposar durante la noche y se descompone lentamente con agua. El precipitado inorgánico es filtrado con succión y lavado con tetrahidrofurano. El disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es recogido en éter y tratado con agua. La fase en éter es secada sobre sulfato de sodio, y separada por destilación. El residuo es recristalizado en éter de petróleo, rendimiento: 45,0 g (97,5% de la teoría). La base es disuelta en acetato de etilo y transformada en el clorhidrato mediante adición de ácido clorhídrico etéreo.

Rendimiento: 49,5 g (95% de la teoría);  
punto de fusión: 191°C.

b) 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-1-propanol

20g (62 milimoles) de clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-1-propanol en

200 ml de ácido bromhídrico al 48% son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora. Se enfría, se filtran con succión los cristales precipitados, y se recristaliza en agua.

5 Rendimiento: 21,5 g (98,5% de la teoría)  
Punto de fusión 199°C.

### Ejemplo 3

10 Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-propanol

21,5 g (61 milimoles) de bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-1-propanol (véase Ejemplo 2) son disueltos en 250 ml de metanol, y tras añadirse 6 g de paladio (al 5%)/carbón son desbencilados catalíticamente a 60°C y 5 atmósferas manométricas. Una vez terminada la hidrogenación, se separa por filtración, el metanol se separa por destilación en vacío, y el residuo se disuelve, en estado caliente, en acetonitrilo. Al enfriar se separa por cristalización  
15 el compuesto del título. Se filtra con succión y se seca.  
20

Rendimiento: 13 g (81,5% de la teoría);  
punto de fusión 115-117°C.

25

23.9.75

Ejemplo 4

Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilfenil)-1-  
propanol

5 a) Ester etílico de 3-(3-metoxi-5-me-  
tilfenil)-alanina

56 g (0,33 moles) de cloruro de 3-me  
toxi-5-metil-bencilo son añadidos gota a gota a una solu  
ción de 56 g (0,33 moles) de éster de ácido acetamido-  
cianacético y 7,8 g de sodio en 330 ml de etanol. Lue  
10 go se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas, se  
filtra con succión del cloruro de sodio precipitado, y  
se separa el alcohol por destilación en vacío. El resi-  
duo es saponificado por puesta en ebullición durante  
20 horas con 117 g de hidróxido de potasio en 920 ml de  
15 agua. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y  
se concentra por evaporación hasta sequedad.

El aminoácido es extraído por trata-  
miento dos veces, cada vez con un litro de etanol. El  
alcohol es separado por destilación y el clorhidrato del  
20 aminoácido obtenido como residuo es recristalizado en  
acetonitrilo. Rendimiento: 46 g (57% de la teoría),  
punto de fusión: 248°C.

El éster etílico se obtiene con un  
rendimiento de 65% mediante esterificación azeótropa. El  
25 clorhidrato funde a 184-185°C.

b) Clorhidrato de 2-amino-3-(3-metoxi-5-metilfenil)-1-propanol

33 g de clorhidrato de éster de 2-amino-3-(3-metoxi-5-metilfenil)-alanina son suspendidos en éter y son transformados en la base por medio de adición de amoníaco diluido. Se seca sobre sulfato de sodio y se separa el éter por destilación en vacío. Luego se disuelve de nuevo en 330 ml de éter absoluto y se añaden gota a gota a una suspensión agitada de 13,7 g de hidruro de litio y aluminio en 700 ml de éter absoluto. Se pone en ebullición a reflujo durante 5 horas, se descompone con agua, se filtra con succión y se concentra en vacío. El residuo es disuelto en acetonitrilo y mezclado con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato precipitado es filtrado con succión y secado. Rendimiento: 25 g (83% de la teoría). Punto de fusión 204-205°C.

c) Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilfenil)-1-propanol

23 g (0,1 moles) de clorhidrato de 2-amino-3-(3-metoxi-5-metilfenil)-1-propanol son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora tras haber añadido 230 ml de ácido bromhídrico al 48%. Se separa por destilación una parte del ácido bromhídrico, se enfría y

se filtra con succión. Se recristaliza en acetonitrilo acuoso.

Rendimiento: 20 g (76% de la teoría);  
punto de fusión: 160°C.

5

Ejemplo 5

Clorhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-propanol

10 a) Clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-propanol

15 13 g de éster metílico de N-benzoil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-alanina (punto de fusión 114-116°C) son disueltos en 130 ml de tetrahidrofurano absoluto y son añadidos gota a gota a una suspensión agitada de 9 g de hidruro de litio y aluminio en 450 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se pone en ebullición a reflujo durante 6 horas, se deja reposar durante la noche y se descompone con agua. Se filtra con succión, se extrae 2 veces con dimetilformamida caliente a 60°C y  
20 las dos soluciones orgánicas se concentran hasta sequedad por evaporación. El residuo es disuelto en ácido clorhídrico 2 N, es extraído con acetato de etilo y luego es alcalinizado nuevamente por adición de carbonato de potasio. Después de secar sobre sulfato de sodio,  
25 el disolvente es separado por destilación en vacío. El

residuo es disuelto en acetonitrilo, es mezclado con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo y filtrado con succión. Rendimiento: 6 g (47% de la teoría). Punto de fusión 128°C.

5

b) Clorhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-propanol

6 g (18,6 milimoles) de clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-propanol son disueltos en 60 ml de metanol. Tras haber añadido paladio (al 5%)/carbón se desbencila catalíticamente. Después de haberse absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se separa por filtración del catalizador, el disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en acetonitrilo.

10

15

Rendimiento: 4 g (92% de la teoría), punto de fusión: 181-182°C.

#### Ejemplo 6

20 Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxifenil)-1-propanol

a) Clorhidrato de 2-amino-3-(3-metoxifenil)-1-propanol

25

29 g (0,139 moles) de éster metílico de 3-(3-metoxifenil)-alanina son disueltos en 170 ml de tetrahidrofurano absoluto y son añadidos gota a gota a

una suspensión agitada de 10,6 g (0,278 moles) de hidru-  
ro de litio y aluminio en 170 ml de tetrahidrofurano  
absoluto. Después de poner en ebullición durante 2 ho-  
ras, se somete a tratamiento ulterior tal como se descri-  
be en los Ejemplos anteriores. Se obtiene el clorhidra-  
to del 2-amino-3-(3-metoxifenil)-1-propanol con un ren-  
dimiento de 265% de la teoría y con un punto de fusión  
de 145°C.

5  
10      b) Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxifenil)-1-propanol

8 g de clorhidrato de 2-amino-3-(3-metoxifenil)-1-propanol son puestos en ebullición a refluj-  
o durante una hora en 80 ml de ácido bromhídrico al  
48%. A continuación se concentra hasta sequedad por  
evaporación en vacío, se arrastra con xileno hasta este-  
do anhidro, y después de separar por destilación el di-  
solvente se recristaliza en ácido acético glacial.

15  
Rendimiento 6 g (66% de la teoría),  
punto de fusión: 150-152°C.

20

Ejemplo 7

Bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propa-  
nol

25      a) 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitro-etano  
27 g (0,129 moles) de 3,5-dimetoxi-W-

nitro-estireno son disueltos en 540 ml de benceno. Se ha  
ce pasar nitrógeno a su través y luego se agregan 1,3 g  
de cloruro de tris-(trifenilfosfin)-(rodio monovalente)  
en calidad de catalizador. A continuación se introduce  
5 a 60°C y 5 atmósferas manométricas la cantidad calcula-  
da de hidrógeno. Una vez terminada la hidrogenación, se  
separa por destilación el benceno y el residuo se tritu-  
ra con éter. De este modo se separa el catalizador por  
floculación. Se filtra con succión, se separa el éter  
10 por destilación y se recristaliza en metanol.

Rendimiento: 21,3 g (78,5% de la teo-  
ría), punto de fusión: 51-53°C.

b) 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitro-1-pro-  
15 panol

10 g (47,4 milimoles) de 1-(3,5-dime-  
toxifenil)-2-nitro-etano son disueltos en 100 ml de eta-  
nol). A esto se añade 1 ml de lejía de sosa concentrada.  
Luego se añaden gota a gota con lentitud 5 g (50 milimo-  
20 les) de solución de formalina al 30%, manteniéndose la  
temperatura por debajo de 20°C. Se deja reposar durante  
70 horas a la temperatura ambiente; hay que procurar que  
la solución reaccione siempre de modo alcalino durante  
este tiempo. Se acidifica con ácido acético 2 N y se se-  
25 para el disolvente por destilación en vacío. Se reparte

entre acetato de etilo y agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es triturado con tolueno moderadamente caliente, efectuándose cristalización.

5 Rendimiento: 8,9 g (78% de la teoría), punto de fusión 81-83°C.

c) Clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol

10 8,5 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitro-1-propanol son disueltos en 100 ml de metanol y tras añadirse dióxido de platino se hidrogenan en condiciones normales. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se separa por filtración del catalizador y se concentra hasta sequedad por evaporación en

15 vacío. El residuo es disuelto en acetonitrilo; por adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 165°C.

Rendimiento: 5,3 g (71% de la teoría).

20 Para la preparación de bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol, se procede posteriormente tal como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

25 Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-1-propanol

a) 3-metoxi-5-trifluorometil-benzalde-  
hido

125 g de 3-metoxi-5-trifluorometil-  
anilina son diazotados y hechos reaccionar de acuerdo con  
5 el método de BEECH (J. Chem. Soc. 1954 1297) para formar  
el 3-metoxi-5-trifluorometil-benzaldehido (p. de  
eb<sub>0,1</sub> : 58-60°C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4833).

b) Ester metílico de N-benzoil-3-meto-  
xi-5-trifluorometilfenil-alanina.

3-metoxi-5-trifluorometilbenzaldehido  
es hecho reaccionar con ácido hipúrico para formar la az-  
lactona (punto de fusión: 149-150°C). Por puesta en ebu-  
llición en metanol en presencia de cantidades catalíti-  
15 cas de carbonato de potasio se obtiene éster metílico  
de ácido α-benzamido-3-metoxi-5-trifluorometilcinámico  
(punto de fusión 143°C), que es hidrogenado catalítica-  
mente para formar el éster metílico de N-benzoil-3-meto-  
xi-5-trifluorometilfenil-alanina (punto de fusión:  
20 133°C).

c) Clorhidrato de 2-bencilamino-3-  
(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-1-propanol

17 g del éster indicado en el aparta-  
do b) son reducidos de acuerdo con el método descrito en  
25 el Ejemplo 2a) para formar el amino-alcohol. El punto de

fusión del clorhidrato es de 161°C.

d) Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-1-propanol

5 15 g de clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-1-propanol son desmetilados por puesta en ebullición durante una hora con ácido bromhídrico al 48%. Luego la mezcla de reacción es enfriada, los cristales precipitados son filtrados  
10 con succión y secados. Rendimiento: 11 g; punto de fusión 206-207°C.

e) Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-1-propanol

15 La desbencilación se lleva a cabo catalíticamente en metanol. Tras haberse absorbido la cantidad calculada de hidrógeno se separa por filtración del catalizador, el disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se recrystaliza en acetonitrilo. El  
20 bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-1-propanol funde a 155-156°C.

Ejemplo 9

Bromhidrato de 2-amino-3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-propanol

25 Del modo descrito en el Ejemplo 8,

partiendo de 2-cloro-5-metoxi-benzaldehído se obtiene, por condensación con ácido hipúrico, la azlactona (punto de fusión 167°C) y a partir de ésta el correspondiente éster metílico de ácido hidrocínánico (punto de fusión 121-123°C), y tras reducción con hidruro de litio y aluminio el clorhidrato del 2-bencilamino-3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-propanol (punto de fusión 167-168°C). Después de desbencilación catalítica (punto de fusión 153-155°C) y de desmetilación con ácido bromhídrico al 48% se obtiene el bromhidrato del 2-amino-3-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1-propanol, punto de fusión 174-175°C.

#### Ejemplo 10

Bromhidrato de 2-etilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

a) Éster metílico de N-acetil-3,5-dimetoxifenilalanina.

3,5-dimetoxi-benzaldehído es condensado, con un rendimiento de 45%, con ácido acetúrico para formar la azlactona (punto de fusión 142-143°C). Por puesta en ebullición a reflujo en metanol en presencia de carbonato de potasio y subsiguiente hidrogenación se obtiene el éster metílico de N-acetil-3,5-dimetoxifenil-alanina (punto de fusión 110-111°C).

b) Bromhidrato de 2-etilamino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol

42 g de éster metílico de N-acetil-3,5-dimetoxifenilalanina son reducidos en tetrahidrofurano absoluto con hidruro de litio y aluminio para formar el 2-etilamino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol (punto de fusión 82-83°C). El bromhidrato funde a 175°C.

c) Bromhidrato de 2-etilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

10 g de bromhidrato de 2-etilamino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol son desacetilados por puesta en ebullición con ácido bromhídrico al 48%. Tras separarse por destilación el ácido bromhídrico en exceso, el residuo remanente es recristalizado en acetonitrilo. El bromhidrato de 2-etilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol funde a 167-168°C.

Ejemplo 11

20 Bromhidrato de 2-metilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

Análogamente al Ejemplo 10, partiendo de éster metílico de N-formil-3,5-dimetoxifenil-alanina, por reducción con hidruro de litio y aluminio, se obtiene el bromhidrato de 2-metilamino-3-(3,5-dimetoxifenil)-

-1-propanol, punto de fusión 142°C. La desmetilación con ácido bromhídrico al 48% proporciona el bromhidrato de 2-metilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol, punto de fusión: 183-186°C.

5

Ejemplo 12

Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-1-propanol

10 a) Ester metílico de N-benzoil-3-metoxi-2-metilfenilalanina

15 Se hace reaccionar 3-metoxi-2-metil-anilina de acuerdo con BEECH (véase Ejemplo 8) para formar el 3-metoxi-2-metil-benzaldhído. A partir de éste se obtiene con ácido hipúrico la correspondiente azlactona (punto de fusión 166°C), que es hecha reaccionar por  
20 puesta en ebullición con metanol/carbonato de potasio y subsiguiente hidrogenación catalítica para formar el éster metílico de N-benzoil-3-metoxi-2-metilfenilalanina (punto de fusión 143-144°C).

20

b) Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-2-metilfenil)-1-propanol

25 Se hace reaccionar éster metílico de N-benzoil-3-metoxi-2-metilfenilalanina con hidruro de litio y aluminio para formar 2-bencilamino-3-(3-metoxi-2-me-

5      tilfenil)-1-propanol. El clorhidrato funde a 174°C. Por  
puesta en ebullición con ácido bromhídrico al 48% se ob-  
tiene a partir de esto, en primer término, el bromhidra-  
to de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-1-propa-  
nol (punto de fusión 153°C).

        Luego éste es desbencilado catalítica-  
mente para formar el bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-  
-2-metilfenil)-1-propanol (punto de fusión 166°C).

10

Ejemplo 13

Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-6-metilfenil)-1-  
-propanol

a) Éster metílico de N-benzoil-3-meto-  
xi-6-metilfenilalanina

15

        Ácido 2,5-cresótico es sometido a metila-  
ción con sulfato de dimetilo para formar ácido 5-metoxi-  
-orto-toluílico (punto de fusión 152-154°C). Pasando por  
el cloruro de ácido (p. de eb.<sub>0,3</sub> : 81-83°C) se obtiene,  
de acuerdo con Rosenmund, el 5-metoxi-orto-tolualdehído  
20 (p. de eb.<sub>0,3</sub> 75°C). Luego se sigue el Ejemplo 12 y se  
prepara la azlactona (punto de fusión 170-171°C) así co-  
mo el éster metílico de N-benzoil-3-metoxi-6-metilfeni-  
lalanina (punto de fusión 96°C).

20

25

b) Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-  
-6-metilfenil)-1-propanol

El clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-metoxi-6-metilfenil)-1-propanol (punto de fusión 192-193°C) obtenido por reducción con hidruro de litio y aluminio es sometido primero a desmetilación (punto de fusión 166-167°C) y luego es desbencilado catalíticamente para formar bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-6-metilfenil)-1-propanol (punto de fusión 143°C).

Ejemplo 14

10 Clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol  
a) 2-benzamido-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol

15 A 34,3 g de éster metílico de N-benzoil-3-(3,5-dimetoxifenil)-alanina en 350 ml de tetrahydrofurano se añaden con agitación, a la temperatura ambiente, 4,2 g de borohidruro de sodio. Se agita primero durante 30 minutos y luego se pone en ebullición durante 5 horas a reflujo. Tras el enfriamiento se separa el disolvente por destilación en vacío, el residuo se suspende en agua y se acidifica con ácido acético. Los cristales resultantes son filtrados con succión, lavados con agua y secados. Por recristalización en tolueno se obtiene 2-benzamido-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol de punto de fusión 117-118°C.

25

b) Clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

5 21 g de 2-benzamido-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-propanol son puestos en ebullición a reflujo durante 8 horas en 200 ml de ácido clorhídrico 6 N. Después del enfriamiento se extrae tres veces con cloroformo y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es recrystalizado en ácido acético glacial. El clorhidrato del 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol funde a 167°C.

10

Ejemplo 15

Clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

15 a) Ester metílico de N-benzoil-3,5-dihidroxi-fenilalanina

20 31 g (0,067 moles) de 2-fenil-4-(3,5-bis-benciloxibenciliden)-5-oxazolona son suspendidos en una cantidad diez veces mayor de metanol y tras añadirse 1 g de carbonato de potasio anhidro son puestos en ebullición a reflujo durante 10 minutos. La solución obtenida es filtrada en caliente en una ampolla de hidrogenación, y tras añadirse níquel Raney se hidrogena hasta el final de la absorción de hidrógeno. Se filtra con succión del catalizador y se separa el metanol por destilación.

25

ción en vacío. El residuo es disuelto en un poco de metanol y es llevado a cristalización por adición de agua. Se filtra con succión y se seca.

5 Rendimiento: 18 g (85% de la teoría),  
punto de fusión 168°C.

b) 2-benzamido-3-(3,5-dihidroxifenil)  
-1-propanol

10 12,7 g (0,144 moles) de cloruro de calcio son disueltos a la temperatura ambiente en 360 ml de etanol. Luego se añaden 18 g (0,057 moles) de éster metílico de N-benzoil-3,5-dihidroxifenilalanina y se enfría a -10°C. A esta temperatura se añaden cuidadosamente  
15 11 g (0,288 moles) de hidruro de sodio. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 1 hora a -10°C, durante 1 hora a -5°C y durante 2 horas más a 0°C. El alcohol es separado por destilación en vacío (temperatura del baño 40-50°C). El residuo es mezclado con agua y acidificado con ácido clorhídrico 2 N, al  
20 mismo tiempo que se enfría. Se extrae 3 a 4 veces con acetato de etilo caliente, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es disuelto en un poco de metanol y es precipitado a estado cristalino por lenta adición de agua.  
25 Se filtra con succión y se recristaliza nuevamente en

acetato de etilo.

Rendimiento: 12,5 g (76% de la teoría), punto de fusión 132-134°C.

5 c) Clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

39 g (0,136 moles) de 2-benzamido-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol en 390 ml de ácido clorhídrico 2 N son puestos en ebullición a reflujo durante 18 horas. Se enfría, se extrae el ácido benzoico con cloroformo y se destila en vacío hasta sequedad. El residuo es triturado con acetonitrilo hasta la cristalización, y luego es filtrado con succión. El clorhidrato del 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol es recristalizado en 150 ml de ácido acético glacial con adición de 5 gotas de solución al 40% de bisulfito de sodio y de carbón activo.

Rendimiento: 25 g (84% de la teoría), punto de fusión 166-167°C.

20 Análogamente se prepararon: Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol, p. de f.: 117-119°C; Clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-propanol, p. de f.: 128°C.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 11

de Octubre de 1973, bajo el N.º P 23 51 027.2, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

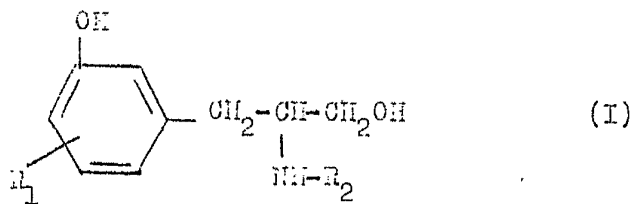
5

REIVINDICACIONES

10

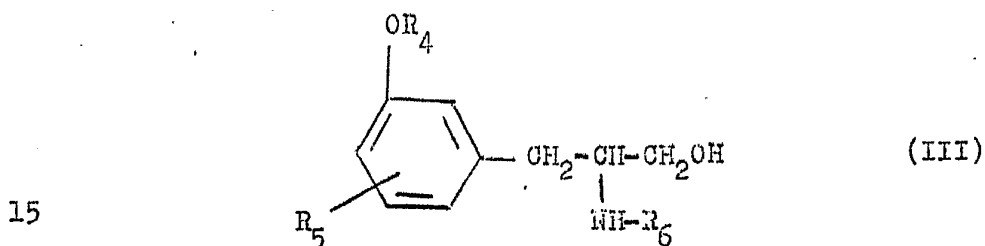
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15  
20 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de propanol de la fórmula



23.9.75

en la que  $R_1$  significa el átomo de hidrógeno, un átomo  
 de halógeno, el grupo hidróxi o el grupo trifluorometilo,  
 o un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbo-  
 5 no; y  $R_2$  significa el átomo de hidrógeno, un radical  
 alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo benci-  
 lo, en forma de los racematos y de las formas ópticamen-  
 te activas individuales, así como de las correspondien-  
 tes sales por adición de ácido, caracterizado porque  
 se separa el grupo protector o los grupos protectores  
 10 desde un compuesto de la fórmula



en donde  $R_4$  representa el átomo de hidrógeno o un grupo  
 protector,  $R_5$  representa el radical  $R_1$  o el grupo  
 $OR_7$ , en que  $R_7$  representa un grupo protector, y  $R_6$  sig-  
 20 nifica el radical  $R_2$  o un grupo protector susceptible  
 de ser separado por hidrogenólisis, representando por  
 lo menos uno de los grupos  $R_4$ ,  $R_6$  y eventualmente  $R_7$   
 un grupo protector; y porque los racematos obtenidos  
 son desdoblados en cada deseado en los antípodas acti-  
 25 vos, de acuerdo con procedimientos usuales, y/o porque

las correspondientes bases de la fórmula I se transforman de manera en sí conocida en sales por adición de ácido, y las sales obtenidas en primer término se transforman en las bases libres o en sales de otros ácidos.

5

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de propanol.

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

10

Esta Memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 OCT. 1975  
P.A.

15

Fernando de Eizaburu  
Por Poder.

20

25

23.9.75

- 30 -

TM