

20 SET. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el
tenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

A1 467.791 781016 CO7C 91/20

11	NUMERO	467791	10	A1
21				
22	FECHA DE PRESENTACION			

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	EE-2484		11 de Marzo de 1.977		HUNGRIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7C AGAK		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-N-alcoholo"

71	SOLICITANTE (S)
	EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	30, Kereszturi u., BUDAPEST X (Hungria)

72	INVENTOR (ES)
	László Lévai; Dr. Gábor Fazekas; Dr. Lujza Petőcz y Dr. Katalin Grasser

73	TITULAR (ES)
	EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

74	REPRESENTANTE
	VICTOR GIL VEGA

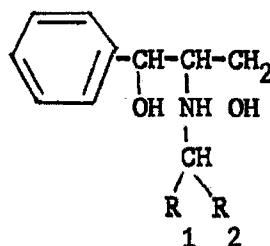
POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-N-alcoholo, conforme se describe a continuación y se representa gráficamente en los adjuntos dibujos, a título de ejemplo.

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-N-alcoholo y de sus sales fisiológicamente tolerables. Los nuevos compuestos son eficaces contra la angina.

Los compuestos obtenibles de acuerdo con el invento corresponden a la fórmula general I



en la que

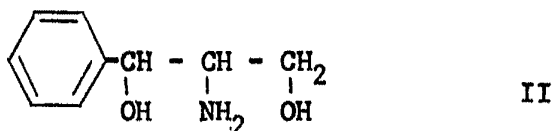
R_1 representa hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo fenoximetilo, y

R_2 , hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo 2,2-difeniletilo, con la condición de que caso de ser R_1 igual a un grupo fenoximetilo, R_2 únicamente podrá significar el grupo metilo, y caso de ser R_2 igual a un grupo 2,2-difeniletilo, R_1 únicamente podrá significar hidrógeno.

El concepto de "nuevos derivados del propandiol-

N-alcoholo, de la fórmula general I', comprende naturalmente también todos los estereoisómeros posibles de estos compuestos. Como es sabido, el 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol se presenta en forma de los treo y eritroisómeros formando ambos isómeros ópticos. Lo mismo ocurre naturalmente también con sus derivados N-alcohólicos. Cuando el grupo alcoholo contiene en el átomo de nitrógeno otro átomo de carbono asimétrico, se trata de un compuesto con tres centros de asimetría, y el número de diastereómeros posibles es dos veces mayor. En la presente descripción, y de acuerdo con la nomenclatura usual, se emplean para los cuatro racematos las designaciones, treo, alotreo, eritreo y aloeritreo.

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen, de acuerdo con el invento, mediante alcoholación del conocido 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol de fórmula II



o bien alcoholando el derivado N-bencílico de dicho compuesto, y extrayendo seguidamente el grupo bencilo.

De los procedimientos de alcoholación conocidos, se aplican preferentemente tan solo aquellos en que la disustitución originada es tan pequeña, que no estorba la separación del producto principal.

Para la obtención de los compuestos de la fórmula general I, el 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol de la fórmula II se condensa de manera reductiva, mediante hidrogenación catalítica, con un aldehído o una cetona de

la fórmula general III

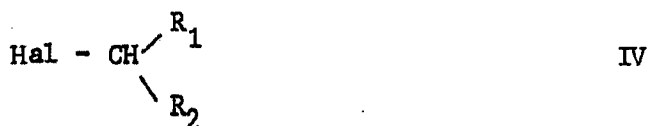


5

siendo el significado de R_1 y R_2 el mismo de más arriba.

De acuerdo con otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con el invento, el derivado N-bencílico del 1-fenil-2-amino-1,3,-propandiol se alcohola con un halogenuro alcohólico de la fórmula general IV

10



15

en la que el significado de R_1 y R_2 es el mismo de más arriba, y Hal representa un átomo de halógeno, y del derivado N-bencil-alcohólico se extrae el grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica. El compuesto de partida de la fórmula II se obtiene de la manera conocida (el treo y eritorracemato, por ejemplo, conforme a J.A.C.S. 1949, 2463-2468; separación de las antípodas ópticas: patente húngara nº 154.951). El derivado N-bencílico del compuesto II puede obtenerse reduciendo catalíticamente en paladio el compuesto benzílico, o sea, el treo-2-bencilidenamino-1-fenil-1,3-propandiol (J.Org.Che. 1954, 596).

25

Si así se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula general I pueden ser transformados con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales fisiológicamente tolerables.

30

Para la condensación reductiva se emplea con pre

ferencia uno de los conocidos catalizadores hidrógeno-activos (platino, paladio, níquel Raney, níquel Raney con contenido de hierro). A escala de laboratorio es conveniente el empleo de óxido de platino, mientras que para
 5 escala técnica debe considerarse más bien níquel Raney bajo presión. La reacción se lleva a cabo en alcohol, alcohol acuoso u otro disolvente orgánico miscible con agua, cuyo valor pH se ajustará con preferencia debilmente ácido, con ayuda de un ácido orgánico.

10 Las bases de la fórmula general I son por lo general malamente solubles. Para mejorar su aplicación biológica (acelerar la resorción), es ventajoso obtener las sales bien solubles (hidrocloruro, fumarato, gluconato, etc) de estos compuestos. En algunos casos, por ejemplo, en el
 15 derivado 3,3-difenilpropílico, puede ocurrir que la solución se enturbie como consecuencia de la rápida hidrólisis del gluconato, debida a la poca basicidad y mala hidrosolubilidad de la base. Este fenómeno que, sobre todo tratándose de soluciones inyectables, podría repercutir
 20 perjudicialmente, puede no obstante eliminarse, empleando para ello un exceso de ácido glucónico, con lo que se contiene la hidrólisis.

Los compuestos más importantes de la fórmula general I, obtenidos de acuerdo con el invento, han sido recopilados en la tabla siguiente.
 25

Tabla 1

Compuesto	Ref.	Ejemplo nº
L(+)-treo-1-fenil-2-isopropilamino-1,3-propandiol	1	1
Treo + alotreo-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-1,3-propandiol-fumarato	2	2

	Compuesto	Ref.	Ejemplo nº
	(+) (treo + alotreo)-1-fenil-2-fenoxi- isopropilamino-1,3-propandirol-fumarato	3	3
	(-) (treo-alotreo)-1-fenil-2-fenoxi- isopropilamino-1,3-propandirol-fumarato	4	
5	(Eritro + aloeritro)-1-fenil-2-fenoxi- isopropilamino-1,3-propandirol-fumarato	5	4
	Treo-1-fenil-2-/(3',3'-difenilpropil)- amino/-1,3-propandirol	6	5
	D(-) treo-1-fenil-2-/(3',3',-difenil- propil)-amino/-1,3-propandirol	7	6
10	Eritro-1-fenil-2-/(3',3'-difenilpro- pil)-amino/-1,3-propandirol	8	7

Los compuestos de la fórmula general I han demostrado en diversas pruebas ser biológicamente activos. Entre estas acciones biológicas es de resaltar en especial la acción contra la angina, que en muchos casos sobrepasa en un múltiplo la acción de remedios que se han acreditado en clínica, por ejemplo, la acción de la prenilamina (3,3-difenil-propil-1-metil-fenetilamina). Al mismo tiempo muestran la mayoría de estos compuestos una acción anestésica local y espasmódica sobre la musculatura lisa, que en casos particulares es más fuerte que la de los remedios conocidos y empleados, por ejemplo la lidocaina. Los compuestos son activos ya en dosis extraordinariamente pequeñas, y su toxicidad es muy baja (valores LD₅₀ de más de 2000 mg/kg p.o. no son una rareza), de modo que la cuestión de la toxicidad es prácticamente despreciable.

La toxicidad "per os" se comprobó en ratones de 20 a 25 g de peso, de la raza CFLP y de ambos sexos, empleándose para cada dosis 10 animales de ensayo. El tiempo de observación ascendió a 96 horas. Los valores LD₅₀ determi-

nados de este modo, han sido recopilados en la tabla 2.

Tabla 2

Toxicidad aguda

Designación del compuesto	LD ₅₀ (mg/kg p.o)	
5	1	710
	2	200
	3	350
	4	275
	5	2000
10	6	1600
	7	1700
	8	2000

En gatos narcotizados con cloralosa - uretano no mostraron los nuevos compuestos acción adrenolítica, paralizante de ganglios y de bloqueo de la receptividad β . En ensayos llevados a cabo "in vitro" tampoco mostraron acción anticolinérgica, antihistamínica y antiserotonínica. La presión sanguínea y la frecuencia de pulsaciones por minuto, no son influenciadas por ellos de manera persistente, ni tampoco se perjudica la respiración.

La acción contra la angina se determinó en ratas de la raza CFY por el método de Nieschulz (E.Nieschulz, K.Popendiker, I.Hoffmann: Arzneimittelforschung 1955, 5, 680). Las ratas machos de un peso de 180 a 220 g, fueron narcotizadas. El electrocardiograma se registró en derivación standard II con ayuda de un aparato para electrocardiogramas, del tipo NEK 2. La insuficiencia coronaria se provocó con "Glanduitrin" (4 IE/kg iv) Como sustancia de referencia se empleó prenilamina.

La toxicidad intravenosa aguda se midió en ratas de ambos sexos. Para cada dosis se emplearon 5 animales de ensayo. La eficacia relativa con respecto a la angina se calculó conforme a la ecuación siguiente:

$$\frac{\text{LD}_{50} \text{ (mg/kg i.v.)}}{\text{Dosis (mg/kg)}} \times \text{inhibición (\%)} \quad (\text{prenilamina} = 1)$$

Tabla 3

Designación del compuesto	LD ₅₀ (mg/kg, i.v.)	Dosis (mg/kg iv.)	Efecto inhibitorio de la angina	Efectividad relativa
1	140,0	10,0	50	3,0
2	11,0	2,0	56	1,3
3	21,5	2,0	67	3,0
5	45,0	4,0	64	3,0
6	33,0	3,0	30	1,4
8	52,0	4,0	30	1,6
Prenilamina	11,5	2,0	41	1,0
Lidocaina	34,0	4,0	39	1,4

La acción anestésica local se analizó por el método de Truant y d'Amato (A.P. Truant, S. Wiedling: Acta Chirurg. Scand. 116, 351 /1958/) en el nervio "ischiadicus" de ratas. Se fijó el número de animales que mostraban la parálisis motora característica. Como sustancia de referencia se empleó lidocaina. Los valores EC₅₀ y la eficacia relativa con respecto a la lidocaina, han sido recopilados en la tabla 4. Para este ensayo únicamente se pueden emplear compuestos hidrosolubles.

La acción espasmódica sobre la musculatura lisa

se analizó por el método de Brock y otros (N.Brock, J. Geks, D.Lorenz: Arch. Exper. Pathol. u. Pharmacol, 215, 492 /1952/) en el fleón aislado de la rata. Como sustan-
 5 cia de referencia se empleó papaverina. Los valores EC_{50} y la eficacia relativa con respecto a la papaverina han sido recogidos en la tabla 4. La eficacia relativa es la relación formada por EC_{50} de la sustancia de referencia, dividida por EC_{50} del compuesto ensayado.

Tabla 4

Designación del compuesto	Acción anestésica local		Acción espasmódica sobre la musculatura lisa	
	EC_{50} (g/ml)	acción relativa W.	EC_{50} (g/ml)	acción relativa
2	0,12	1,58	17,57	0,50
3	0,20	0,95	8,50	1,03
4	0,28	0,68	10,78	0,80
Lidocaina	0,19	1,0	-	-
Papaverina	-	-	8,78	1,0

20 Ejemplo 1

Obtención de hidrocloreuro de L(+)-treo-1-fenil-2-isopropilamino-1,3-propandiol.

La solución de 8,36 g (0,05 moles) de L(+)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol, 5,8 g (0,1 moles) de acetona y 3,1 ml de ácido acético en etanol absoluto, se hidrogena en presencia de 0,5 g de óxido de platino, hidrogenado previamente, hasta que acepta la cantidad teórica de hidrógeno (2.400 ml. de hidrógeno; tiempo: aproximadamente 16 horas). Durante la hidrogenación se agrega tres
 25 veces más óxido de platino a la mezcla de la reacción, en
 30

la cantidad de 0,2 g en cada una de ellas.

El catalizador se elimina por filtración, y el filtrado se concentra mediante evaporación en el vacío. Se obtienen 14,7 g de un aceite viscoso. Este se vuelve a concentrar nuevamente por evaporación en el vacío, junto con 20 ml de etanol y 10 ml de alcohol muriático al 20% (pH = 3-4). El hidrocloreuro obtenido, de color rosa, se disuelve en caliente en 40 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo en la proporción de 2:3; la solución se filtra luego, se mezcla con otros 20 ml de acetato de etilo, y se coloca en el frigorífico para cristalización. Después de separados los cristales mediante filtración, se obtienen 5,5 g de hidrocloreuro de L(+)-treo-1-fenil-2 isopropilamino, que funde a 162 - 165° C.

Concentrando las aguas madres mediante evaporación y mediante tratamiento del residuo con etanol - acetato de etilo en relación de 2 : 3, se pueden obtener otros 2,85 g del hidrocloreuro. El rendimiento total asciende por lo tanto a 8,35 g (68 %).

Ejemplo 2

(Treo + alotreo)-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-1,3-propandiol-fumarato.

17,3 g (0,103 moles) de treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol y 31,0 g (0,206 moles) de fenoxiacetona recién destilada se disuelven en 150 ml de etanol. La solución se acidula con 6,2 ml de ácido acético y, en presencia de 0,91 g de óxido de platino hidrogenado previamente en 15 ml de etanol, se hidrogena hasta la aceptación de la cantidad teórica de hidrógeno (a 20° C: 4960 ml; duración de la hidrogenación: unas 18 a 20 horas).

El catalizador se extrae mediante filtración, y el filtrado se concentra mediante evaporación en el vacío. Del residuo se eliminan los vestigios de disolvente y el ácido acético mediante destilación azeotrópica con benceno. Después se disuelve el residuo en 100 ml de alcohol absoluto, y a la solución se le agrega la solución de 12 g de ácido fumárico en 300 ml de alcohol. La mezcla se deja reposar durante la noche en el armario frigorífico, y después se extrae mediante filtración el producto precipitado. Las aguas madres se concentran mediante evaporación hasta un tercio de su volumen, obteniéndose de este modo otra fracción. Las fracciones del producto reunidas (30,2 g) se recristalizan desde 185 ml de etanol. Se obtienen 24,75 g (57,5 %) de (treo + alotreo)-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-1,3-propandiol-fumarato, que funde a 145 - 147° C.

Ejemplo 3

(+)-(treo + alotreo)-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-1,3-propandiol-fumarato.

Una solución de 13,0 g de L(+)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol y 23,2 g de fenoxiacetona recién destilada en 124 ml de etanol, se acidula con 4,66 g de ácido acético y, en presencia de 1 g de óxido de platino hidrogenado previamente en 30 ml de etanol, se hidrogena hasta la aceptación de la cantidad teórica de hidrógeno (3700 ml; tiempo de la hidrogenación: 17 horas). Se extrae el catalizador mediante filtración, se concentra el filtrado mediante evaporación y, hacia el final de la destilación, se expulsa con benceno el resto de disolvente. Se obtienen 37,1 g de un producto oleoso. Se disuel-

ve éste en 100 ml de etanol, y la solución se mezcla con 8,6 g de ácido fumárico en 200 ml de etanol. Después de concentrar mediante evaporación en el vacío, se obtiene un aceite amarillento, que cristaliza al ser triturado con acetato de etilo. La mezcla se deja reposar durante la noche en el frigorífico, y después se filtra. Se obtienen 17,9 g (55 %) de (+)-(treo + alotreo)-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-propandiol-1,3-fumarato, que funde a 61 - 67° C.

5
10 Ejemplo 4

(Eritro + aloeritro)-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-1,3-propandiol-fumarato.

Una solución de 17,3 g (0,103 moles) de eritro-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol y 31,0 g (0,206 moles) de fenoxiacetona en 350 ml de etanol absoluto, se acidula con 6,2 ml de ácido acético y, en presencia de 1,0 g de óxido de platino previamente hidrogenado en 30 ml de etanol, se hidrogena hasta la aceptación de la cantidad teórica de hidrógeno (4960 ml). Se extrae entonces el catalizador mediante filtración, y el filtrado se concentra mediante evaporación en el vacío. Quedan 51,0 g de un producto viscoso. Este se disuelve en 100 ml de etanol, y la solución se mezcla con una solución calentada a 60° C de 5,81 g de ácido fumárico en 120 ml de etanol. La mezcla se deja reposar durante la noche en el frigorífico, después de lo cual se extrae el producto mediante filtración, y se seca. Se obtienen 31,2 g de un producto que funde a 170 - 179° C. Este se recrystaliza desde 1100 ml de etanol, obteniéndose 17,8 g (50 %) de (eritro + aloeritro)-1-fenil-2-fenoxi-isopropilamino-1,3-propandiol-fumarato, que funde a

15
20
25
30

189 - 190° C.

Ejemplo 5

Hidrocloruro de treo-1-fenil-2-/(3',3'-difenilpropil)-amino/-1,3-propandiol (racemato).

5 Una solución de 5,01 g (0,03 moles) de treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol racémico, 6.3 g (0,03 moles de 3,3-difenilpropionaldehído y 2,7 g (0,045 moles) de ácido acético en 100 ml de etanol, se hidrogena en presencia de 0,5 g de óxido de platino hidrogenado previamente en 30 ml de etanol, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica, hasta la aceptación de la cantidad teórica de hidrógeno (720 ml), lo que tarda unas 16 horas. Se extrae entonces el catalizador mediante filtración, y el valor pH del filtrado se ajusta a 3 con etanol muriático de aproximadamente al 20%. La solución se concentra mediante evaporación en el vacío, hasta quedar desecada. El residuo cristalino se disuelve en caliente en 350 ml de etanol absoluto, y la solución se filtra y se concentra a 60 ml mediante evaporación en el vacío. Después de dejarse reposar durante la noche en el frigorífico, se extrae el producto mediante filtración. Concentrando el filtrado a 15 ml mediante evaporación, se obtiene otra fracción. Las dos fracciones del producto reunidas (unos 8,2 g) se disuelven en 350 ml de etanol absoluto; la solución se concentra después de filtrada a 60 ml, mediante evaporación, y el producto precipitado se extrae mediante filtración. Se obtienen 5,55 g (46,5 %) de hidrocloruro de treo-1-fenil-2-/(3',3'-difenilpropil)-amino/-1,3-propandiol en forma del racemato. Punto de fusión: 217 - 221° C.

10
15
20
25
30

Formación de la base libre:

Los 5,55 g de hidrocioruro obtenidos se disuelven en 400 ml de metanol acuoso, al 80 %. La solución se agita durante 2 horas con 66 g de resina intercambiadora de aniones "Dovex 1" (forma básica), después se filtra y la resina intercambiadora se lava primeramente dos veces con 250 ml de metanol, al 70 % cada vez, y después una tercera vez con 250 ml de metanol puro. El filtrado se junta con los líquidos de lavado, y se concentra mediante evaporación en el vacío, obteniéndose con ello 4,97 g de base bruta. Esta se tritura con 30 ml de n-hexano, se deja reposar durante 5 horas en el frigoeífico, y después se extrae mediante filtración. Se obtienen 4,28 g (85 %) de base, que funde a 79 - 83° C.

15 Ejemplo 6

Hidrocioruro de D(-)-treo-1-fenil-2-/(3',3'-difenilpropil)-amino/-1,3-propandiol.

Una mezcla a base de 10,03 g (0,06 moles) de D (-)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol y 12,6 g (0,06 moles) de 3,3-difenilpropionaldehido se mantiene durante 30 minutos a 100° C. El producto obtenido se disuelve en 200 ml de etanol absoluto y, en presencia de 0,5 g de óxido de platino hidrogenado previamente en 30 ml de etanol, se hidrogena hasta la aceptación de la cantidad teórica de hidrógeno (1440 ml). El catalizador se extrae mediante filtración, y el valor pH del filtrado se ajusta a 3 con ayuda de etanol muriático al 20 %. Seguidamente se concentra la solución mediante evaporación en el vacío. El hidrocioruro residual se disuelve, en caliente, en 1400 ml de etanol absoluto, y la solución se filtra y se concentra

a aproximadamente 300 ml mediante evaporación. La solución se deja reposar durante la noche en el frigorífico, y después se filtra. El primer rendimiento de hidrocloruro asciende a 13,1 g; punto de fusión: 233-234° C; des-
5 composición 238° C. Concentrando las aguas madres mediante evaporación se obtienen otros 2,7 g de producto. Los 15,8 g de hidrocloruro reunidos se disuelven en 1500 ml de metanol absoluto y la solución se filtra; el filtrado se concentra a 250 ml mediante evaporación, y la sustan-
10 cia sedimentada en la solución por enfriamiento se extrae mediante filtración. Se obtienen 9,8 g (41 %) de hidrocloruro de D(-)-treo-1-fenil-2-/(3',3'-difenilpropil)-amino/-1,3-propandiol. El producto funde a 235-237,5° C, y su punto de descomposición se encuentra en 240° C.

15 Concentrando a 60 ml las aguas madres mediante evaporación, se obtienen otros 3,34 g de hidrocloruro. Punto de fusión: 237,5 - 239° C; $[\alpha]_D^{20}$: -36,68° (etanol, c = 1,48). El rendimiento total asciende por lo tanto a 55 %.

20 Formación de la base libre:

13,14 g del hidrocloruro obtenido se tratan en 800 ml de metanol acuoso al 80%, con 90 g de resina inter-
cambiadora de aniones "Dovex 1". Después de filtrar, la resina se lava dos veces, cada una de ellas con 500 ml de
25 metanol al 70 %, y una tercera vez con 500 ml de metanol absoluto. El filtrado se junta con los líquidos de lavado y se concentra mediante evaporación en el vacío, agregán-
dose benceno hacia el final de la destilación, que se evapora. El residuo cristaliza al agregarse n-hexano en frío.
30 Se obtienen 9,1 g (76,25%) de D(-)-treo-1-fenil-2-/(3',

3'-difenilpropil)-amino/-1,3-propandiol, que funde a 79-82,5° C.

Ejemplo 7

Eritro-1-fenil-2-/(3', 3'-difenilpropil)-amino/-1,3-propandiol.

5

Una mezcla a base de 10,03 g (0,06 moles) de eritro-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol, 12,6 g (0,06 moles) de 3,3-difenilpropionaldehído y 5,4 g de ácido acético, en 250 ml de etanol absoluto, se hidrogena en presencia, de 0,3 g de óxido de platino hidrogenado previamente en 30 ml de etanol, hasta que ha sido aceptada la cantidad teórica de hidrógeno (1440 ml). El catalizador se extrae mediante filtración, el filtrado se concentra mediante evaporación, y el residuo se trata en 200 ml de metanol con 200 g de resina intercambiadora de aniones "Dovex I" Después de expulsada la resina mediante filtración, se concentra la solución mediante evaporación. Los 21,5 g de producto viscoso residuales se disuelven en 30 ml de etanol, y la solución se mezcla con n-hexano, hasta que se enturbia (unos 400 ml). La mezcla se deposita en el frigorífico, y más tarde se filtra. Los 14,3 g de producto bruto cristalino obtenidos, se recristalizan desde una mezcla al 1 : 1 de etanol y agua destilada. Se obtienen 10,85 g (45,4 %) de eritro-1-fenil-2-/(3', 3'-dif

10

15

20

25

Ejemplo 8

Hidrocloruro de treo-1-fenil-2-metilamino-1,3-propandiol.

30

Una mezcla a base de 10,4 g (40,4 milimoles) de

1-fenil-2-bencilamino-1,3-propandiol, 7,16 g (0,05 moles) de yoduro de metilo y 13,6 g de carbonato sódico pulverizado, en 250 ml de acetona absoluta, se hierve durante 70 horas a reflujo. Después se filtra la mezcla de la reacción, y el filtrado se concentra mediante evaporación. A efectos de expulsión del yoduro de metilo, el residuo se hierve durante 5 minutos con 100 ml de agua destilada, y después se extrae la fase orgánica con 5 x 50 ml de éter. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico, y el éter se expulsa mediante destilación, obteniéndose 6,45 g de un producto oleoso, que cristaliza al ser tratado con éter de petróleo y dejarse en reposo durante 48 horas. Los 5,35 g de productos obtenidos en la filtración se reciben en agua, y se extraen cuatro veces, cada una de ellas con 80 ml de éter. La solución etérica se aclara con carbón activo, después se filtra, y se expulsa el éter mediante destilación. El residuo cristaliza al ser triturado con n-hexano, formando cristales blancos. Se obtienen 3,4 g (31 %) de treo-1-fenil-2-bencilmetilamino-1,3-propandiol que funde a 69 - 72° C.

En presencia de 0,5 g de carbón paládico, se hidrogena este producto hasta la aceptación de la cantidad teórica de hidrógeno. Se expulsa el catalizador mediante filtración, y el filtrado se concentra por medio de evaporación. El valor pH del producto viscoso residual se ajusta a 3 con ayuda de etanol muriático al 20 %, y después se deseca el producto mediante evaporación. El hidrocioruro se disuelve, en caliente, en 7 ml de etanol, y la solución se mezcla con acetato de etilo

(unos 30 ml), hasta que se enturbia. Se deja reposar la solución, y más tarde se extrae el hidrocioruro cristallino por medio de filtración. Se obtienen 2,72 g (80 %) de hidrocioruro de treo-1-fenil-2-metilamino-1,3-propan_{diol}, que funde a 125 - 127° C.

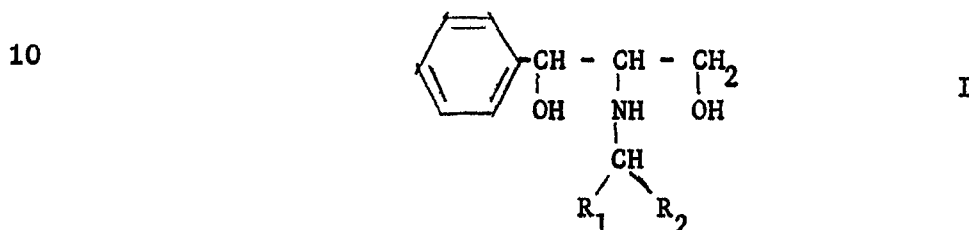
Los términos en que se ha redactado esta memoria, deben tomarse en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, con domicilio en 30, Kereszturi u., Budapest X (Hungria),

lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

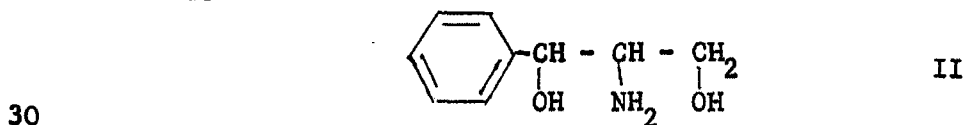
1a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-N-alcoholo, de la fórmula general I



en la que

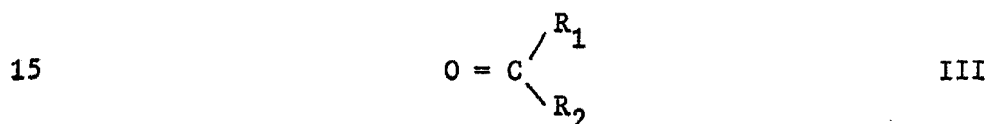
15 R_1 representa hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo fenoximetilo, y R_2 , hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo 2,2-difeniletilo, con la condición de que para el caso de que R_1 sea un grupo fenoximetilo, R_2 únicamente podrá significar el grupo metilo, y para el caso de que R_2 sea igual al grupo 2,2-difeniletilo, R_1 únicamente podrá significar hidrógeno,

20 y de las sales fisiológicamente tolerables de estos compuestos, caracterizado porque el treo o eritro-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol racémico u ópticamente activo de la fórmula II



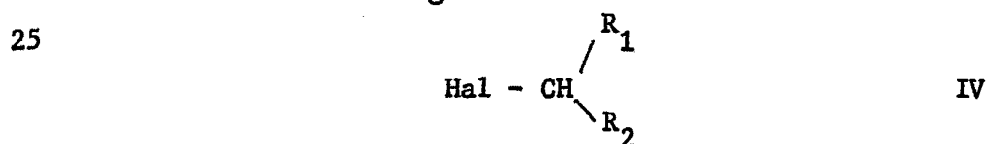
o bien su derivado N-bencílico se someten a una alcoholación cuidadosa y, en el caso de utilizar el derivado N-bencílico, se extrae a continuación el grupo bencilo, y porque el compuesto obtenido se transforma, si así se desea, en su sal fisiológicamente activa, con ayuda de un ácido inorgánico u orgánico.

2a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-N-alcoholo, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque la alcoholación del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol de la fórmula II se lleva a cabo en forma de una condensación reductiva del mismo con un aldehído o una cetona, de la fórmula general III



en la que el significado de R_1 y R_2 es el mismo que en la reivindicación 1a.

3a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-N-alcoholo, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque el derivado N-bencílico del 1-fenil-2-amino-1,3-propandiol se alcohola con un halogenuro alcohólico de la fórmula general IV



en la que el significado de R_1 y R_2 es el mismo que en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno, eliminándose después el grupo bencilo por medio

de hidrogenación catalítica.

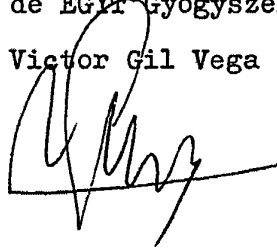
4a.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del 1-fenil-2-amino-1, 3-propandiol-N-alcoholo".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veintiuna hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

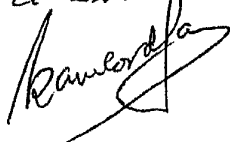
Madrid, 11 de Marzo de 1978

P.A. de EGYF Gyógyszervegyészeti Gyár

Victor Gil Vega



NOTA VERSE "FE DE ERRATAS," ADJUNTA
21 EXAMINADOR



F E D E R R A T A S

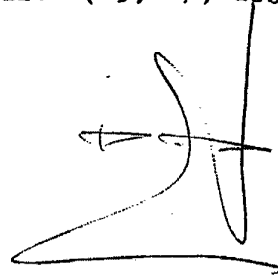
=== === =====

En la página 10 de la memoria descriptiva, línea 19, donde dice "El rendimiento total asciende por lo tanto a 8,35 g (68%)!" debe añadirse detrás "El valor $[\alpha]_D^{20}$ del compuesto obtenido es de + 59.11 (c = 2, H₂O)."

En la página 12, línea 9, donde dice "que funde a 61 - 67°C." debe añadirse detrás "El valor $[\alpha]_D^{20}$ del compuesto obtenido es de +37.93 (c = 2, H₂O). "

En la página 12, línea 29, donde dice "17,8 g (50%)" debe decir "18,7 g (50,5%)"

En la página 16, línea 24, donde dice "(45,4 %)" debe decir "(50,02%)"



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

EL EXAMINADOR

