

AÑO 1958

Expediente núm. \_\_\_\_\_



45052

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE** INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

N.V. PHILIPS' GLOEI LAMPENFABRIEKEN, de nacionalidad  
holandesa domiciliado en Emmasingel 29, Eindhoven,  
Países Bajos.

por:

UN METODO DE PRODUCIR COMPUESTOS OPTICAMENTE ACTIVOS".

Nº 10806

Agente Sr. ELZABURU

22 NOV. 1958

P - 17.426

PH. 14.735

245052



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOBILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Damsingel 29, Eindhoven, Holanda, por:  
"UN METODO DE PRODUCIR COMPUESTOS OPTICAMENTE ACTIVOS"

---

La presente invención se refiere a la producción de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino etanoles ópticamente activos, y más especialmente a la producción de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-aralquilamino etanoles ópticamente activos.

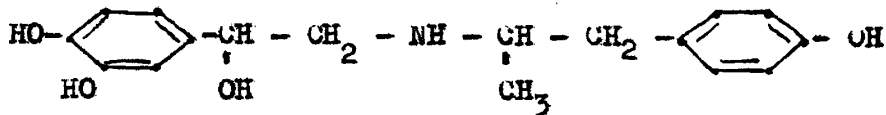
5

Estos compuestos son de importancia teniendo en cuenta entre otros su actividad farmacológica. En particular las propiedades bronquiolíticas de los compuestos mencionados en último término son especialmente pronunciadas en un compuesto de la fórmula:



1930

245052



Es sabido que 1-fenil-2-metilaminopropanol-1 levógiro, puede ser producido por reducción catalítica de 1-fenil-1-hidroxiopropanona-2 levógiro en presencia de metilamina. En este caso, consecuen-

5 temente es utilizado un ceto-alcohol con alcohol vicinal y un grupo ceto en el 1-fenil-1-hidroxiopropanona-2. Es sabido que tales ceto-alcoholes tienen una tendencia muy fuerte a la enolización, particularmente en un medio alcalino. La enolización en un compuesto ópticamente activo, en que el grupo oxhidrilo está ligado al átomo de carbono asimétrico, produce una racemización.

10 Esto significa que para producir compuestos ópticamente activos partiendo de ceto alcoholes ópticamente activos, por ejemplo 1-fenil-1-hidroxiopropanona-2 ópticamente activo, se requieren medidas especiales para evitar la racemización. Así, por ejemplo cuando se produce 1-fenil-2-metil-aminopropanol-1 levógiro

15 por reducción de 1-fenil-1-hidroxiopropanona-2 levógiro en la presencia de metilamina con catalizadores en base de níquel e hidrógeno, es aconsejable realizar esta reducción a una presión de hidrógeno de 20 a 30 kgrs. por cm<sup>2</sup>. También se ha propuesto realizar la reducción en la presencia de aluminio activado como

20 catalizador.

Estos métodos conocidos se refieren a la producción de derivados N-alquil ópticamente activos simples de 1-fenil-2-amino-propanol-1. No se ha previsto si los derivados ópticamente activos, substituídos en el nitrógeno, de 1-fenil-2-amino

25 propanol-1 de estructura más complicada pueden ser obtenidos



NOV. 1956

245052

de una manera análoga y aún menos si un tal método podría ser usado para producir derivados N-aralquil ópticamente activos de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino etanol-1.

5 También es conocido que 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-aralquilamino etanoles pueden ser producidos haciendo reaccionar 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino etanol-1 o 1-(3',4'-dihidroxi)-2-aminoacetofenona con un aralquilaldehido o aralquilcetona y sometiendo el producto de condensación a reducción catalítica. En este caso, el grupo amino de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino etanol-1 y 1-(3',4'-dihidroxi)-2-aminoacetofenona reacciona con el grupo carbonilo del aralquilaldehido o aralquilcetona a fin de producir la base primaria de Schiff que es reducida. La reacción puede ser efectuada en dos etapas de modo que primero se forma la base de Schiff y luego este compuesto, después de aislamiento o no, es reducido. Como alternativa, la condensación puede ser realizada en una atmósfera reductora de modo que la base de Schiff es reducida inmediatamente después de su producción. Cuando se utiliza 1-(3',4'-dihidroxi)-2-aminoacetofenona, el grupo ceto es además convertido en una función alcohólica. Como alternativa, pueden ser usadas sales del compuesto amino, por ejemplo el clorhidrato o acetato. La reducción puede ser realizada a presión atmosférica y también con una sobre-presión. Como catalizador puede ser usado un metal noble, por ejemplo, paladio.

25 Además es sabido que antípedas ópticos de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-metilamino etanol-1 y sus derivados pueden variar ampliamente en su actividad farmacológica. Los isómeros levógiros son, salvo unas pocas excepciones, más activos que los isómeros dextrogiros. Así, por ejemplo, la forma l de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol-1 tiene un efecto bron-

30



245052

quiodilatador mucho más fuerte que el que tiene la forma d.

Para usos terapéuticos, preferentemente se usa una preparación que contiene solamente el isómero más activo. Los otros pueden ser considerados substancialmente inútiles y pueden causar efectos secundarios indebidos.

5

Para obtener un antípoda óptico, puede emplearse la cristalización fraccional después de hacer reaccionar una mezcla racémica con un compuesto ópticamente activo. Por ejemplo, es conocido separar 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-metilamino-etanol-1 y 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol-1 en antípodas ópticas por cristalización fraccional de los bitartratos del ácido d-tartárico. Cuando se usa este método para la separación de antípodas ópticas de derivados N-aralquil de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 se ha encontrado que a menudo se experimentaban dificultades debido a la cristalización deficiente de las sales de los ácidos ópticamente activos de estos compuestos, notablemente en el caso de compuestos que contienen además uno o más átomos asimétricos de carbono en el grupo alquileo o el grupo aralquilo. Estas dificultades impiden la separación de los antípodas en escala comercial por este método.

10

15

20

La presente invención tiene por objeto proveer un método de producción de derivados N ópticamente activos de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino etanol-1, en que no se producen las dificultades concernientes al método químico antes citado de producción o se producen en grado mucho menor, evitándose las dificultades experimentadas en la separación de los antípodas ópticos de estos compuestos. La característica del método de acuerdo con la invención es que se utiliza un 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro ópticamente activo.

25

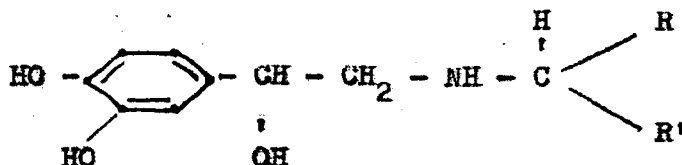
30

La invención lleva a un método de producción de compues-



245052

tos ópticamente activos de la fórmula



o sales de los mismos, en que R representa hidrógeno o un grupo alquilo y R' representa hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o arilo, en que el núcleo aromático de estos grupos puede llevar uno o dos grupos oxhidrilos o etéreos, sobreentendiéndose que R y R' no son ambos hidrógeno, caracterizado por el hecho de que es hecho reaccionar 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:



10 en que R y R' tienen el significado antes mencionado y la base de Schiff así formada es reducida de una manera apropiada.

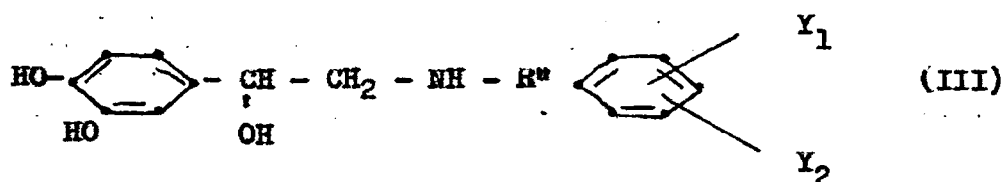
15 Como grupos alquilo se toman en cuenta radicales hidrocarbonos alifáticos de cadena simple o ramificada con menos de 12 átomos de carbono, particularmente menos que 5 átomos de carbono y preferentemente tomando en cuenta el grupo metilo. Grupos aralquilos adecuados son derivados de benceno, con un radical



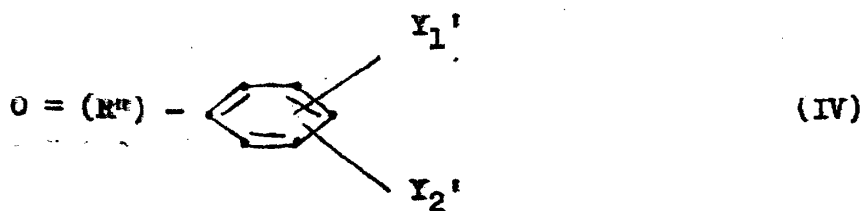
245052

alifático de cadena simple o ramificada de no más de 6 átomos de carbono y que pueden estar substituídos en el núcleo por no más de 2 grupos oxhídricos o grupos etéreos adaptados para ser convertidos en grupos oxhídricos. Como grupos arilo, se toman en consideración derivados de benceno, que están substituídos en el núcleo por no más que dos grupos oxhídricos o grupos etéreos adaptados para ser convertidos en grupos oxhídrico.

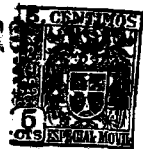
La invención se refiere particularmente a un método de producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula:



o sales de los mismos, en que  $\text{R}^*$  representa un grupo alquileo de cadena simple o ramificada con dos a cinco átomos de carbono, mientras que  $\text{Y}_1$  e  $\text{Y}_2$  representan hidrógeno o cada uno de ellos un grupo oxhídrico o un grupo etéreo, caracterizado por el hecho de que 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro o una sal del mismo es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula

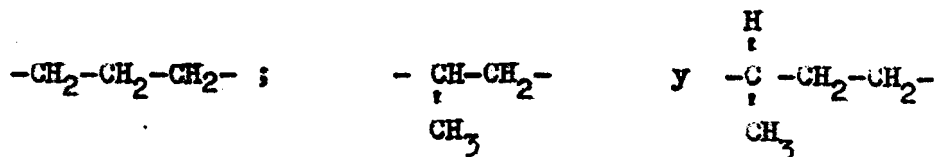


245952



5 en que  $Y_1'$  e  $Y_2'$  representa hidrógeno o cada uno de ellos un grupo hidroxilo o un grupo etéreo o estéreo adaptado para ser convertido en un grupo oxhidrilo, y el grupo  $O = (R'')$  representa un grupo aldehído o ceto que tiene el mismo número de átomos de carbono que el grupo  $R''$  y en que la base de Schiff así obtenida es reducida de una manera apropiada.

En la fórmula general IV,  $R''$  puede representar un grupo  $-CH_2-CH_2$  o un homólogo o un radical hidrocarbónico alifático de cadena ramificada, por ejemplo:



10 En cuanto a los grupos  $Y_1'$  e  $Y_2'$ , son tenidos en cuenta particularmente grupos oxhidrilo, sobreentendiéndose que ambos o uno de ellos representa un grupo oxhidrilo. Grupos benciloxi son particularmente tenidos en cuenta como grupos adaptados para convertirse en grupos oxhidrilos.

15 El método es particularmente importante para producir el compuesto 1-1(3'',4''-dihidroxifenil)-2-[1'-metil-2'-(4''-hidroxifenil) etilamino] etanol-1.

20 Durante la realización del método de acuerdo con la invención se ha encontrado que el valor pH de la mezcla de reacción durante el proceso es importante para un desarrollo satisfactorio y que este pH no debería ser menor que 3 y no mayor que 8 y, particularmente debería usarse un pH comprendido entre 4 y 7.

245052



Esto puede ser obtenido, por ejemplo, usando una sal de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1.

Una forma particularmente adecuada del método de acuerdo con la invención para obtener rendimientos satisfactorios de productos ópticamente activo es aquélla en que se emplea una sal de un ácido débil, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, o ácido butírico o ácido benzoico y en particular ácido acético. En estos casos el ácido débil puede ser utilizado en exceso para producir la sal sin riesgos.

Quando se utiliza una sal de ácido fuerte, el mejor resultado es obtenido cuando se usa una cantidad ligeramente menor, digamos 5% a 10%, de ácido para producir la sal. En este caso, preferentemente se utiliza ácido fosfórico o ácido clorhídrico.

Como alternativa, puede utilizarse un líquido amortiguador adecuado para ajustar el pH deseado, por ejemplo una solución de ácido acético o de acetato de sodio. Cuando se usa una sal de un ácido débil de 1-1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol, la solución de esta sal tiene un efecto amortiguador sobre el pH del medio de reacción. Una sal similar de una amina secundaria producida durante la reacción tiene el mismo efecto. La reducción preferentemente es realizada con hidrógeno y un catalizador metálico, en particular del grupo de metales nobles o del grupo níquel. Catalizadores particularmente adecuados son los metales nobles platino, paladio y especialmente platino usado en la forma de óxido de platino (catalizador de Adams).

Quando se utiliza esta reducción catalítica, el método de producción debe ser realizado en dos etapas de modo que primero se producía la base de Schiff y luego reducida al producto deseado. Como alternativa, el 1-1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-



245052

etanol-1 puede ser hecho reaccionar ventajosamente con un compuesto de la fórmula II con reducción simultánea.

La reducción puede ser realizada a presión atmosférica y con una ligera sobrepresión a temperatura ambiente.

5 Si fuera deseable, la reacción de condensación y reducción puede ser realizada en presencia de un solvente. Solventes adecuados son alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol.

10 A fin de obtener una separación satisfactoria del producto deseado y el amino etanol inicial, se ha encontrado además que es importante que el producto de reacción disuelto en agua durante la terminación de la reacción debería ser separado de ella añadiendo amoníaco, obteniéndose así un producto puro o substancialmente puro.

15 El producto obtenido por el método de acuerdo con la invención contiene el isómero levógiro ópticamente activo de efecto bronquiolítico muy eficaz. El centro de la actividad es el átomo de carbono que tiene la función alcohólica secundaria. La configuración de los grupos unidos a este átomo de carbono es  
20 igual a la del 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro inicial. En el presente método no se produce o apenas se produce racemización.

25 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención, en que los grupos fenilo llevan grupos oxhidrilos libres, usualmente tienen una actividad bronquiolítica que sobrepasa la de aquellos en que estos grupos oxhidrilo son total o  
30 parcialmente reemplazados por grupos etéreos. Por lo tanto, el método de acuerdo con la invención, es particularmente importante para producir compuestos ópticamente activos cuyos grupos fenilo llevan grupos oxhidrilos libres.



245052

El efecto bronquodilatador, es decir, la actividad contra la bronquioconstricción inducida por la acetilcolina por ejemplo, en cobayos cuando se usa 1-(3",4"-dihidroxifenil)-2-  
[ 1'-metil-2'-(4"-hidroxifenil)etilamino ] etanol-1 levógire  
5 excede muchas veces la de las formas d correspondientes y además excede considerablemente la de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-isopropilamino etanol-1.

Pruebas en "caviae" han mostrado que la forma l de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-  
[ 1'-metil-2'-(4"-hidroxifenil) etil-  
10 amino ] etanol-1 en el caso de una dosis 40 a 50 veces menor, produce el mismo efecto bronquiolítico que la forma d. Ella es 2 a 2,5 veces más activa que el racemato y 16 a 20 veces más activa que 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol-1.

En líquido inyectable, los compuestos puede ser utilizados satisfactoriamente en forma de sales, por ejemplo de ácido clorhídrico, fosfórico, acético o benzoico. En píldoras como alternativa, es posible usar la base libre.

A fin de que la invención pueda ser fácilmente llevada a práctica, a continuación se describirán detalladamente varios  
20 ejemplos:

EJEMPLO I.-

1-1-(3",4"-dihidroxifenil)-2-(1'metil-3'-fenilpropilamino)etanol-1.

Una suspensión de 1,69 grs. (0,010 gr.mol) de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino etanol-1 levógiro en una solución de  
25 1,14 cm<sup>3</sup> (0,029 g.mol) de ácido acético y 1,75 grs. (0,012 g.mol) de 4-fenilbutona-3-on-2 en 50 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro fué hidrogenada con la ayuda de hidrógeno y 0,10 grs. de platino finamente dividido como catalizador a temperatura ambiente y a una presión de aproximadamente 1,1 atmos.

30 El valor del pH de la mezcla de reacción era aproxima-



245052

damente 5.

Tan pronto como la mezcla había consumido 0,020 g. mol de hidrógeno toda la amina estaba disuelta y se detuvo la hidrogenación.

5 El catalizador fué separado por filtrado y el filtrado concentrado por evaporación en vacío a aproximadamente 3 grs. luego diluido con 20 cm<sup>3</sup> de agua y nuevamente concentrado hasta un residuo de aproximadamente 5 grs. Este residuo fué diluido con 15 cm<sup>3</sup> de agua y luego extraído con tres cantidades de  
10 dietileter, removiéndolo así todos los productos secundarios neutros (esencialmente 4-fenil-butanol-2).

La solución extraída fué luego concentrada por evaporación en vacío a aproximadamente 10 grs. y luego se agregaron 2,4 cm<sup>3</sup> de amoníaco de 25%.

15 Como resultado, la base del 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-(1'-metil-3'-fenilpropilamino) etanol ópticamente activo fué depositada como una masa viscosa. Esta fué separada por decantación de la capa superior de agua y nuevamente mezclada con 30 cm<sup>3</sup> de agua. Después de raspar la pared del frasco la masa  
20 se volvía cristalina seguido por filtrado, lavado con agua y secado en vacío.

Rendimiento 2,26 grs. (0,0075 mol) = 75%.

25 La rotación específica de la mezcla, disuelta en agua con la ayuda de una cantidad equivalente de ácido clorhídrico, era -21°.

Esto significa que la substancia consistía de una mezcla de dos diastereo-isómeros, correspondiendo en ambos la función alcohólica secundaria a la del 1-(3'-dihidroxifenil) -3-metil-amino etanol-1 levógiro.

30 La substancia fundía entre 162°C y 163°C con descomposi-



245052

ción, teniendo el espectro de absorción de ultravioleta el siguiente máximo característico.

$$\epsilon \text{ máximo } (\lambda = 2815 \text{ \AA}) = 3140$$

5 El espectro de absorción de ultravioleta, muestra que la sustancia está libre de los materiales iniciales y productos secundarios y es completamente pura.

EjemPlo II.-

1-1-(3",4"-dihidroxifenil)-2- [1'metil-2'-(4"-hidroxifenil) etil-amino] etanol-1.-

10 1,48 cm<sup>3</sup> (0,026 g.mol) de ácido acético fueron agregados a una suspensión de 3,76 grs. (0,025 mol) de 1-(4'-hidroxifenil) propanona-2 y 4,23 grs. (0,025 g.mol) de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro en 50 cm<sup>3</sup> de etanol de 96%. Después de  
15 agregar 0,20 gr. de óxido de platino (estabilizador de Adams) la suspensión fué hidrogenada a temperatura ambiente y a una sobre- presión de aproximadamente 0,1 atmos. Cuando substancialmente no se consumía más hidrógeno (después de la absorción de 0,025 g.  
20 mol) el catalizador y la sustancia aún no disuelta fueron separados por filtrado. Del filtrado (pH aproximadamente 5,5) se separó por destilación en vacío el alcohol y el residuo fué extraído tres veces con dietileter después de agregarle 40 cm<sup>3</sup> de agua. De la solución acuosa así obtenida se separó el eter por evaporación en vacío. Luego se agregaron 10 cm<sup>3</sup> de amoníaco 2N. Durante la adición, el 1-(3",4"-dihidroxifenil)2- [1'-metil-  
25 2'(4"-hidroxifenil)etilamino] -etanol-1 se depositaba como una masa viscosa. La capa de agua fué decantada de la masa y la sustancia fué luego agitada varias veces con agua destilada, siendo decantada el agua cada vez. La masa fué vuelta cristalina por calentamiento con un poco de agua. El producto de cristalización  
30 fué separado por filtrado, lavado con agua y secado en vacío.

22 NO



245052

Rendimiento 4,00 grs. (0,0132 g.mol) = 53%. Punto de fusión 152 a 155°C con descomposición.

La rotación específica del clorhidrato del producto obtenido en solución acuosa era -25°.

5 El espectro de absorción de ultravioleta de la sustancia medido en una solución en etanol anhidro, tenía los siguientes valores característicos:

$$\xi_{\text{máximo}} (\lambda = 2800 \text{ \AA}) = 4750$$

$$\xi_{\text{máximo}} (\lambda = 2250 \text{ \AA}) = 14.400$$

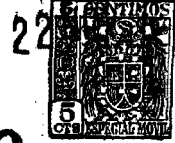
10 De este espectro de absorción de ultravioleta se encontró que la sustancia está enteramente libre de los materiales iniciales y de productos secundarios.

La actividad bronquiolítica y el efecto de esta sustancia en el sistema circulatorio son ambas el doble de la del compuesto racémico descrito en la patente argentina 113.265 (PH. 15 13.104).

#### EJEMPLO III.-

Una solución de 1,69 grs. (0,010 g.mol) de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro, y 1,50 grs. (0,10 g.mol) de 1-(4'-hidroxifenil) propanona-2 en 3,85 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2,48 N (0,0095 g.mol) y 50 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro 20 fué hidrogenada con la ayuda de 0,10 grs. de platino finamente dividido como catalizador, a temperatura ambiente y a una presión de aproximadamente 1,1 atmos.; valor de pH de la mezcla de reacción aproximadamente 4,5. 25

Después que había sido absorbida una cantidad un poco mayor que la cantidad calculada (0,010 g.mol), se interrumpió la hidrogenación y el catalizador fué separado por filtrado. El filtrado fué concentrado por evaporación en vacío a un residuo de aproximadamente 3 grs. Este fué diluido con 20 cm<sup>3</sup> de 30



245052

agua, nuevamente concentrado por evaporación a aproximadamente 3 grs., nuevamente diluido con 10 cm<sup>3</sup> de agua y la solución extraída con tres cantidades de dietileter. La solución extraída fué concentrada por evaporación en vacío a aproximadamente 3 grs. y hecha alcalina con 2 cm<sup>3</sup> de amoníaco concentrado, depositándose la base 1-(3<sup>o</sup>,4<sup>o</sup>-dihidroxifenil)-2-[1<sup>o</sup>metil-2<sup>o</sup>-(4<sup>o</sup>-hidroxifenil)etilamino]etanol como una masa viscosa, permaneciendo en la solución por algún tiempo cualquier 1-(3<sup>o</sup>,4<sup>o</sup>-dihidroxifenil)-2-amino-etanol no convertido. La solución fué decantada desde la base depositada y la masa viscosa fué nuevamente lavada con un poco de agua.

Luego la base fué vuelta cristalina mediante calentamiento suave con 3 cm<sup>3</sup> de agua y raspado, seguido por filtración, lavado con un poco de agua y secado en vacío.

Rendimiento 0,74 grs. (0,024 g.mol) = 24%. Punto de fusión 151<sup>o</sup>C a 152<sup>o</sup>C. El espectro de absorción de ultravioleta de la base y la rotación específica del clorhidrato eran respectivamente iguales a los del compuesto producido de la manera descrita en el Ejemplo II.

Se encontró que la substancia está completamente libre de los materiales iniciales y de productos secundarios.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda el 5 de Noviembre de 1957, bajo el número 222.169, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

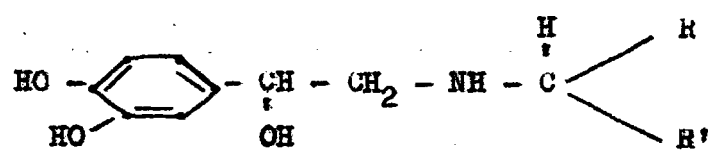


NOTA

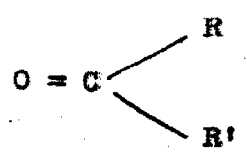
245052

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

5 1ª. - Método de producir compuestos ópticamente activos de la fórmula:



o sales de los mismos, en que R representa hidrógeno o un grupo alquilo y R' representa hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o arilo, mientras que el núcleo aromático de estos grupos puede llevar uno o dos grupos oxhidrilos o etéreos, sobreentendiéndose que no deben ser ambos hidrógeno, caracterizado por el hecho de que 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro o una sal del mismo es hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula:

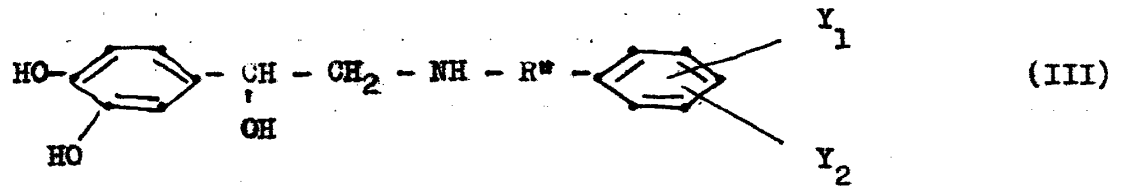


15 en que R y R' tienen el significado antes mencionado y la base de Schiff así producida es reducida de una manera apropiada.

2ª. - Método de acuerdo con la reivindicación 1, con la particularidad de que compuestos ópticamente activos de la fórmula:

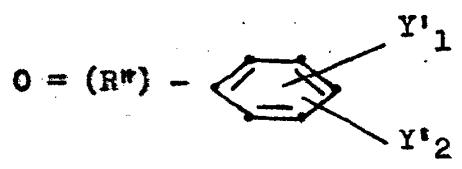


245052



o sales de los mismos, en que R\* representa un grupo alquileno con o sin cadena ramificada con 2 hasta 5 átomos de carbono, e Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representa hidrógeno o cada uno o uno de ellos un grupo oxhidrilo o un grupo etéreo, son producidos haciendo reaccionar

5 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 con un compuesto de la fórmula:



en que Y'<sub>1</sub> e Y'<sub>2</sub> representa hidrógeno o cada uno o uno de ellos un grupo oxhidrilo o un grupo etéreo o estéreo adaptado para ser convertido en un grupo oxhidrilo, y el grupo O = (R'') representa un grupo aldehído o ceto que tiene el mismo número de

10 átomos de carbono que el grupo R'', siendo reducida la base de Schiff así producida de una manera apropiada.

3º. - Método de acuerdo con la reivindicación 2, con la particularidad de que en el compuesto de la fórmula III, Y<sub>1</sub> e

15 Y<sub>2</sub> representan cada uno o uno de ellos, un grupo oxhidrilo, preferentemente un grupo oxhidrilo ligado en la posición para y meta respectivamente.

4º. - Método de acuerdo con la reivindicación 2, con la particularidad de que se produce 1-(3'',4''-dihidroxifenil)-2-1-

20 metil-2'-(4''-hidroxifenil)-2- levógiro.

5º. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindica-



5 ciones 1 a 4, con la particularidad de que la reacción de 1-(3'-4'-dihidrofénil)2-amino etanol-1 y el aldehído o cetona es realizada en una atmósfera reductora de modo que la reducción de la base de Schiff se produce inmediatamente después de su producción.

6<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con la particularidad de que la reducción es realizada con hidrógeno y un metal como catalizador.

10 7<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con la reivindicación 6, con la particularidad de que el catalizador es un metal noble.

8<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con la reivindicación 7, con la particularidad de que como catalizador se usa platino, preferentemente obtenido de óxido de platino.

15 9<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con la particularidad de que la reacción y la reducción son realizadas con un pH comprendido entre 3 y 8, preferentemente entre 4 y 7.

20 10<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con la particularidad de que se utiliza una sal de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro y un ácido débil, preferentemente ácido acético.

25 11<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con la particularidad de que se usa una sal de 1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-etanol-1 levógiro y un ácido fuerte preferentemente el clorhidrato, utilizándose una cantidad ligeramente insuficiente del ácido digamos 5% a 10% con respecto al amino etanol.

30 12<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con la particularidad de que el valor del pH de la mezcla de reacción es ajustado por medio de un amortigua-



245 26 32

dor.

5 13<sup>a</sup>. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, con la particularidad de que el producto de reacción disuelto en agua después de la reacción es separado de la misma añadiendo amoníaco.

14<sup>a</sup>. - Un método de producir compuestos ópticamente activos.

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 22 NOV. 1958

F. A.

*[Handwritten signature]*  
~~Secretaría de Estado~~

DG/.