

273898



20 ENE 1962



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOBILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"METODO DE PRODUCCION DE UN COMPUESTO OPTICAMENTE ACTIVO"

La patente holandesa Nº 72.543 menciona que amino alcoholes hidroxifanil-aril-alquílicos de la fórmula I, en que R designa un grupo hidrocarburo bivalente con 2 a 5 átomos de carbono, pueden tener efectos favorables sobre la circulación sanguínea. Estos compuestos tienen un efecto vasodilatador pronunciado y simultáneamente aumentan el volumen y la frecuencia de latido del corazón.

Más en particular, las propiedades fisiológicas de un compuesto de la fórmula II, han sido probadas extensivamente. De los cuatro racematos de esta fórmula, en la



273898

5 cual ocurren tres centros asimétricos, el racemato que se funde de 111°C a 112°C resultó, durante estos experimentos, como el que tenía el mayor efecto sobre la circulación sanguínea (Arch. Exptl. Path. Pharmacol. 213, página 300 (1951). Además, se determinó un efecto uteroes-

10 Los antípodas ópticos puros de los racematos de la fórmula II no han sido descriptos hasta ahora. En Arch. Exptl. Path. Pharmacol. 213, pag. 300 (1951) se menciona, es cierto, que un compuesto molecular del antípoda destrógiro del racemato que tiene el efecto más pronunciado sobre la presión sanguínea fué producido en una relación de 1:2 con el antípoda destrógiro de otro racemato de la fórmula II, que no tenía más que 13% del efecto --

15 del racemato mencionado en primer término. Este compuesto molecular ópticamente activo parece tener solo un tercio del efecto del racemato mencionado en primer término. Sobre la base de estos datos se ha supuesto que no existe diferencia importante alguna en los efectos de los --

20 dos antípodas ópticos del racemato con la actividad mayor y de este racemato.

25 Resultó sorprendente encontrar que el antípoda óptico levógiro de este racemato tiene una acción espasmolítica particularmente interesante. Se ha encontrado no solamente que el efecto uteroesasmolítico del racemato está localizado en este antípoda levógiro, sino también que la vasodilatación periférica y la reducción de la --

30 presión sanguínea asociada debido al racemato debe atribuirse a la actividad del antípoda destrógiro.

Mientras que el uso del racemato con un compuesto



273898

20

5 uteroespasmodico es restringido debido a su efecto so
 bre la circulacion sanguinea, a lo cual se debe su efec-
 to terapeutico conocido, se ha encontrado ahora que el -
 antipoda optico levogiro no descrito hasta ahora es al-
 tamente util como uteroespasmodico, no solamente debi-
 do a su actividad particularmente grande en este aspecto
 sino tambien, en particular, debido a la ausencia del --
 efecto sobre la circulacion sanguinea, caracteristica de
 este racemato.

10 Se ha encontrado que con experimentos con uteros -
 de ratas aislados con pituitrina y acetilcolina como a--
 gentes productores de espasmos, la actividad espasmoliti-
 ca del antipoda levogiro es dos veces mayor que la del -
 racemato y aproximadamente cien veces mayor que la del -
 antipoda destrógiro. Los efectos sobre la circulacion --
 sanguinea periferica fueron comparados en experimentos -
 con la oreja de conejito aislada con d.l. adrenalina en
 el liquido de perfusion. Se encontro que el efecto del -
 antipoda levogiro no era mayor que aproximadamente una -
 centesima parte de la del antipoda destrógiro. En base -
 de mediciones del efecto sobre la presion sanguinea con
 perros bajo anestesia se encontro que el compuesto levó-
 giro tenia un efecto muy debil de corta duracion, mien--
 tras que el antipoda destrógiro resulto ser el portador
 del efecto reductor de la presion sanguinea, que es ca--
 racteristico del racemato. En base de experimentos con -
 la preparacion vas deferens aislada con d.l. nor-adrena-
 lina como agente productor de espasmos, resulto posible
 determinar que farmacologicamente el efecto encontrado -
 puede caracterizarse de modo que, mientras el racemato -

15

20

25

30

273898



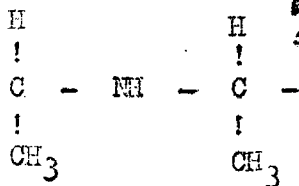
tiene tanto el efecto alfa-lítico y beta-mimético, el efecto alfa-lítico es producido por el antípoda destrógiro y el efecto beta-mimético es producido por el antípoda levógiro.

5 Durante los experimentos que han conducido al presente invento resultó posible determinar que el mencionado racemato de la fórmula II, que se funde entre 111°C a 112°C, es un compuesto racémico de aquellos dos antípodas ópticos de la fórmula II en la cual la configuración del compuesto levógiro del radical 1-(4-hidroxifenil)-2-amino-
10 -propanol corresponde a la de la efedrina levógira normal y que la configuración del radical 1-metil-3-fenil-propilamino corresponde a la del clorhidrato levógiro de 1-metil-3-fenil-propilamina. De acuerdo con ello, el
15 presente invento se refiere a la producción de este compuesto levógiro ópticamente activo nuevo y las sales de adición de ácidos del mismo, según métodos ya conocidos para compuestos análogos o mediante métodos similares.

20 Mediante un método ya conocido un compuesto, un racemato o un enantiomero de la fórmula III o una sal del mismo puede ser hecho reaccionar con un compuesto, un racemato o un enantiomero de la fórmula IV o con el correspondiente compuesto bencilideno o una sal del mismo, --
siendo en esta fórmula R_1 un grupo oxhidrilo libre eterificado o esterificado, R_2 un grupo $=C=O$ o (un grupo $-C \begin{matrix} H \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$)
25 -- y X e Y son tales substituyentes que, subsiguientemente a la reacción, o tal como fuera el caso, subsiguientemente a la reducción, constituyen un grupo



273898



5 después de lo cual, si R₁ es un grupo oxhidrilo eterifi-
 cado o esterificado, el mismo es convertido por hidrólisis
 o hidrogenación en un grupo oxhidrilo libre, y, si
 R₂ es un grupo ceto, el mismo es reducido a un grupo --
 -CH(OH), en que se encuentran aquellas formas estereoisó-
 10 meras o mezclas de formas estereoisómeras del material
 de partida que o se obtiene solo el compuesto ópticamen-
 te activo de acuerdo con la presente invención o una mez-
 cía tal de productos estereoisómeros que, tal como fue-
 ra el caso, con anterioridad a la conversión de un grupo
 15 ester o eter, R₁ es un grupo oxhidrilo libre y/o un gru-
 po ceto R₂ es un grupo -CH(OH), el compuesto con la con-
 figuración correcta tal como se reivindica en la reivin-
 dicación 1, es aislado por cristalización selectiva, si
 fuera deseado subsiguientemente a la reacción con un áci-
 20 do ópticamente activo, de la mezcla diastereoisomera.

Uno de los símbolos X e Y, y solamente uno, desig-
 na un grupo -CH(CH₃)NH₂, mientras que el otro es un gru-
 po -CH(CH₃)Hlg, en que Hlg es un átomo de halógeno o un
 grupo -C = O
 25 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

Una dificultad particular involucrada en la produc-
 ción del compuesto ópticamente activo de acuerdo con la
 presente invención reside en que las mezclas de los com-
 puestos diastereoisomeros que contienen un compuesto que
 30 posee la configuración del compuesto de acuerdo con la -



presente invención pueden ser separados solo con grandes dificultades por cristalización selectiva sin el uso de cristales de siembra.

5 Por ejemplo, se ha encontrado que si el racemato - compuesto del compuesto levógiro de acuerdo con la presente invención y el antípoda óptico del mismo es convertido de manera conocida por la reacción con un ácido ópticamente activo en una mezcla de sales diastereoisomeras, resultó posible cristalizar selectivamente un diastereoisomero puro del mismo, sólo después de la adición
10 de cristales de siembra de este diastereoisomero a una solución de la referida mezcla.

Se ha encontrado además que, si aquel enantiomero de la fórmula III en que R_2 es un grupo >CH(OH) - y XX
15 es un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ cuya configuración corresponde a la del compuesto de acuerdo con la presente invención, es alquilado con un compuesto racémico 1-bencil-2-halógeno-propano o es reducido con bencil acetona o con benciliden acetona se obtiene una mezcla de diastereoisomeros
20 que no puede ser separada sin el uso de cristales de siembra, y en esta mezcla, por ejemplo la sal del ácido clorhídrico cristalizaba en la forma de un compuesto molecular de las dos sales diastereoisomeras. Únicamente - mediante el uso de cristales de siembra podría separarse
25 la mezcla formada por productos diastereoisomeros.

Se ha encontrado que este problema especial en la producción del compuesto levógiro de acuerdo con la presente invención podría resolverse produciendo primeramente un compuesto de la fórmula V, en que R_1 es un grupo -
30 oxhidrilo libre esterificado o esterificado o una sal del



3338 L

mismo, en que la configuración con respecto a los dos centros asimétricos corresponde con la del compuesto de acuerdo con la presente invención.

5 Resultó sorprendente encontrar que esta cetona ópticamente activa puede ser cristalizada selectivamente en una solución de una mezcla de diastereoisómeros o sales diastereoisómeras sin el uso de cristales de siembra.

10 Dado que una reducción subsiguiente de esta cetona ópticamente activa en el alcohol correspondiente es llevada a cabo estereoselectivamente y por lo tanto, principalmente se obtienen compuestos estereoquímicamente puros de acuerdo con la presente invención, el compuesto de acuerdo con la presente invención preferentemente es producido de esta manera.

15 Esta conversión de la cetona de la fórmula V en el alcohol correspondiente puede llevarse a cabo según cualquier método conocido para este tipo de reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica bajo la acción de níquel de Raneyde la base libre o bajo la acción de un catalizador de metal noble de esta base o una sal del mismo o por reducción con ayuda de un hidruro metálico o un hidruro metal-alquílico, por ejemplo LiAlH_4 y NaBH_4 o hidruro de di-isobutil-aluminio. Si R_1 es un grupo OH, preferentemente esterificado con alcohol bencílico, este grupo bencilo puede ser convertido tanto antes como después de la reducción catalítica, en un grupo OH libre. Si R_1 es un grupo OH esterificado, por ejemplo con ácido toluensulfónico, este grupo ester puede ser convertido antes o después de la reducción, por hidrólisis, en un grupo OH libre.

20

25

30

273838



La cetona ópticamente activa de la fórmula V puede ser producida de varias maneras. Los correspondientes -- compuestos ceto-racémicos pueden ser hechos reaccionar -- con ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido mandélico, ácido tartárico o ácido alcanfor-sulfónico, después de lo cual las sales diastereoisomeras obtenidas son separadas por cristalización selectiva.

Un método que produce resultados muy satisfactorios y que provee directamente una mezcla diastereosomera en la cual pueden aislarse la cetona ópticamente activa con la configuración correcta es aquel en que compuestos ópticamente activos de 1-metil-3-fenil-propilamina o una sal del mismo con la dirección rotatoria correcta, es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula III, en --

15 que R_2 es un grupo >C=O y X es un grupo a $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{Hlg.}$ Por ejemplo, la base del clorhidrato levógiro de esta amina en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol alifático con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metanol, etanol, propanol o isopropanol, es hecha reaccionar con 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona, preferentemente en presencia de un fijador de ácido, por ejemplo dimetilanilina o trietilamina. De la mezcla diastereoisomera obtenida el enantiomero con la configuración correspondiente --

20 puede ser separado por cristalización selectiva, por -- ejemplo de una sal del mismo, por ejemplo la sal clorhídrica, en una mezcla de un alcohol alifático inferior y agua.

De esta manera los dos compuestos diastereoisomeros pueden obtenerse separadamente, lo que, subsiguiente



273898

20117

mente a la reducci3n de los compuestos ceto en los com-
puestos oxhidrilos, proveen cada uno un compuesto este-
reo-quimicamente puro de la f3rmula II.

5

De los dos compuestos de la f3rmula II, que pueden
obtenerse de esta manera, aquel compuesto cuya base li-
bre se funde entre 123°C y 124°C, es el compuesto de a-
cuerdo con la presente invenci3n.

10

La configuraci3n del mismo podria determinarse ha-
ciendo reaccionar el compuesto 3pticamente activo de la
f3rmula III, en que R₁ es un grupo OH, R₂ es un grupo --
-CH(OH) y X es un grupo -CH(OH₂)NH₂ y en que la configu-
raci3n con respecto a los dos centros asim3tricos corres-
ponde con la de la efedrina lev3gira normal, con bencili-
den acetona bajo condiciones reductoras. De la mezcla --
diastereoisomera as3 obtenida y que puede ser separada -
con dificultad estando disueltas las bases libres de las
mismas podria obtenerse el compuesto de acuerdo con la -
presente invenci3n mediante cristalizaci3n selectiva, a-
gregando cristales de siembra del compuesto 3pticamente
activo obtenido de la manera descripta precedentemente y
que tiene un punto de fusi3n de 123 a 124,5°C y un (α)_D²³
de aproximadamente -3°, medidos con respecto a la sal --
sulf3mica en agua.

15

20

25

Si de una manera similar es producido el ant3poda
3ptico de este compuesto, se encuentra que juntamente con
el compuesto de acuerdo con la presente invenci3n, el --
mismo provee el racemato de la f3rmula II, descripto pre-
cedentemente, cuyo punto de fusi3n es de 111°C a 112°C.

30

La alquilaci3n de la amina 3pticamente activa de -
la f3rmula IV puede llevarse a cabo no solo con el ceto-

273898

20



-halogenuro de la fórmula III sino también con un com-
 puesto de la fórmula III, en que X es un grupo $\text{-C}=\text{O}$, -
 CH_3
 por ejemplo con 4'-bencil ó 4'-tosiloxi-2-oxi-propiofeno
 na bajo condiciones reductoras, mientras que la base in-
 5 termedia de Schiff es convertida, por hidrogenación cata-
 lítica, en la amina secundaria. Si debe ser aislado el -
 compuesto amino-cetona, la reducción de la base de Schiff
 debe llevarse a cabo cuidadosamente con la cantidad cal-
 10 culada de hidrógeno. Además también es posible, simultá-
 neamente con la reducción de la base de Schiff, reducir
 el grupo ceto en un grupo -CH(OH) y aislarlo con la ayu-
 da de cristales de siembra de la mezcla diastereoisomera
 del amino-alcohol ópticamente activo con la configura-
 15 ción correcta.

El compuesto de acuerdo con la presente invención
 puede ser trabajado sea como una base libre o como una -
 sal de adición de un ácido no tóxico, por ejemplo la sal
 de ácido clorhídrico, de ácido fosfórico, de ácido sulfa
 20 mónico o del ácido acético, de una manera convencional -
 para obtener preparados farmacéuticos, por ejemplo mez-
 clándolo o disolviéndolo en excipientes sólidos o líqui-
 dos. Debido a la actividad uterospasmolítica particular,
 estos preparados pueden ser usados para el tratamiento -
 25 de molestias en la contractibilidad del útero.

EJEMPLO 1

(-) -1-(4-hidroxifenil-2-(1-etil-3-fenilpropilamino)
 propanol

30

con un punto de fusión de 123°C a $124,5^{\circ}\text{C}$ y $(\alpha)_{\text{D}}^{23} = -3$.



8 20
A partir de (+)-1'-benciloxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propiofenona, obtenida por la reacción de 4'-benciloxi-2-bromo-propiofenona con (-)-1-metil-3-fenilpropilamina.

5 a) (-)-1-metil-3-fenil-propilamina (sales: levógiras; base libre ligeramente destrogira)

10 En 60 ml. de etanol fueron disueltos 29,8 g (0,200 mol) de racemato de 1-metil-3-fenilpropilamina y 30,4 g (0,20 mol) de (-) ácido mandélico. Después de la dilución con 2 litros de acetona, la solución fué mantenida en un refrigerador. Después de dos horas la sal precipitada fué separada por filtrado. La substancia tenía un peso de 36 g. Después de una noche en el refrigerador se encontró que había cristalizado una segunda fracción --
15 (3,5 g). El filtrado fué evaporado hasta aproximadamente 30 g. después de lo cual se agregaron 100 ml. de acetona. Después de una hora a temperatura ambiente, se separaron por cristalización 10,8 g.

20 Una cuarta fracción se separó por cristalización -- del filtrado después de una noche en el refrigerador. El peso era 3,75 g. Mediante una cristalización separada de estos cristalizados en agua, se separaron entre sí las sales diastereoisoméricas.

25 Así se recogieron 8,00 g de mandelato crudo de (-)-fenil-butilamina secundaria. Esta sal fué cristalizada cuatro veces en agua, después de lo cual el punto de fusión y la rotación eran constantes. El producto tenía un peso de 5,45 g y un punto de fusión de 136°C a 137°C --
30 (sinteriza a 135,5°C (α)_D²⁰ = -62,8° (c = 3,41 en agua). Así $M_D = -189°$.



273-98

26

La amina fué liberada de la sal agregando a una solución de la misma en agua una cantidad en exceso de NaOH diluido, agitando esta mezcla con éter, después de lo cual el éter fué evaporado hasta sequedad (α) $\frac{19}{D} = +2,7^{\circ}$ (c = 9,56 en etanol absoluto), consecuentemente $M_D = +4,6^{\circ}$. El clorhidrato obtenido fundía entre 113 y 114°C. (α) $\frac{20}{D} = -7,2^{\circ}$ (c = 5,77 en agua), consecuentemente $M_D = -13,3^{\circ}$.

b) (+)-4'-benciloxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)propiofenona.

Fórmula V.

A una solución de 2,37 g (0,0159 mol) de (-)-1-metil-3-fenilpropilamina en 150 ml. de etanol absoluto fueron agregados 5,10 g. (0,016 mol) de 4'-benciloxi-2-bromopropiofenona y 2,6 ml. (1,9 g ó 0,019 mol) de trietilamina. La mezcla fué hervida durante tres horas y luego evaporada. Quedó un residuo parcialmente cristalino. Este residuo fué agitado con 40 ml. de agua y 80 ml. de éter. El bromhidrato de la aminocetona (fórmula V) no fué disuelto. La substancia tenía un peso de 0,80 g (0,0017 mol) = 11%. Rango de fusión 195°C (marrón), 220°C (sinteriza y funde), 222- 223,5°C (con descomposición). Contenido de Br 16,99%, calculado 17,29%. Las capas de agua y éter fueron separadas y la capa de éter fué lavada con 20 ml. de agua y las capas de agua con 20 ml. de éter. Agregando 10 ml. de ácido clorhídrico 4N a la capa de éter, el clorhidrato de la aminocetona (fórmula V) fué precipitado (mezcla diastereoisomera). Después de un doble lavado con 10 ml. de agua, cuatro veces con 20 ml. de éter y secado al vacío, la sal tenía un peso de 4,26



273-38

g. (0,0101 mol) = 61%. Rango de fusión 200°C (marrón), - 217°C (sinteriza) y se funde con descomposición 222-225°C. Para el contenido de Cl se encontró el valor de 8,22%, calculado 8,38%.

5 Con calentamiento 4,00 g (0,0094 mol) de la mezcla diastereoisomera fueron disueltos en 100 ml. de alcohol diluido (1:1). Después de tres horas el clorhidrato cristalizado de (+)-4'-benciloxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino) propiofenona fué separado por filtrado y lavado con
10 agua (1,66 g.). Después de una cristalización en 63 ml. de alcohol diluido (1:1) la sustancia tenía un peso de 1,42 g (=35%). Rango de descomposición: 190°C (marrón), 218°C (sinteriza) se funde con descomposición 225 - 226,5°C. $(\alpha)_D^{23}$ = entre +30 y +40° (c = 0,48 en alcohol diluido (1:1).

15 Espectro de absorción ultravioleta ϵ max a λ 2875 Å = 21970.

Diluyendo la solución madre con agua puede aislarse el diastereoisomero de este producto.

20 c) (-)-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-3-fenilpropilamino) propanol.

Fórmula II.

25 A una solución caliente de 1,27 g (0,003 mol) del clorhidrato de la (+)aminocetona (fórmula V) en 75 ml. de etanol y 15 ml. de agua se agregaron 1,3 ml. de una solución al 1% de PdCl₂ en agua y 0,13 g. de norita.

30 La solución caliente fué hidratada a temperatura ambiente bajo una presión de 1,1 atmo. hasta que el grupo ceto fué reducido en la función OH y el grupo bencilo fué separado. El catalizador fué separado luego por fil-



20038

25 F.

trado y el filtrado fué evaporado hasta aproximadamente 4 g. después de lo cual se agregaron 3 ml. de agua. 0,85 g (0,0025 mol) = 85% del clorhidrato del amino-alcohol se cristalizaron. Punto de fusión 198 a 199°C (con descomposición).

Espectro de absorción de ultravioleta $\epsilon_{\max} = \lambda 2760 \text{ \AA}$
= 1550.

La base fué liberada de la sal. Con este fin 201 mg. (0,0006 mol) fueron disueltos en 0,30 ml. de alcohol y se agregaron 0,30 ml. de NH_4OH 3N.

Se agregó otra cantidad de 0,30 ml. de agua y la base se separó por cristalización. La sustancia tenía un peso de 162 mg. (0,00054 mol = 90%). El punto de fusión era 123 a 124,5°C. $(\alpha)_D^{23} = \text{entre } -2 \text{ y } -3^\circ$ (8,21 mg. de la base con 30 mg. de ácido sulfamínico en 2 ml. de agua).

EJEMPLO 2

a) (-)-eritro-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propanol-1.

13,4 g. (0,080 mol) de eritro-racemato de 2-amino-1-(4-hidroxifenil) propanol-1, juntamente con 12,6 g. (0,084 mol) de (+) ácido tartárico fueron disueltos en 10 ml. de agua por calentamiento. Una vez que la solución fué mantenida a 0°C durante aproximadamente 20 horas, la masa de cristales formada fué separada por filtración, lavada con isopropanol y éter y secada. La sal fué recristalizada tres veces disolviendo la sustancia en agua y diluyendo la solución con isopropanol. Todos los filtrados obtenidos fueron evaporados conjuntamente en vacío y el residuo (aprox. 15 g.) fué disuelto en 10 ml. de agua



72898

20

y esta solución fué diluída con 20 ml. de isopropanol. Después de aproximadamente una semana el (-)amino (+) -- tartrato impuro (10,0 g) separado por cristalización fué separado por filtración y recristalizado de la manera --
5 descripta precedentemente. Después de cuatro recristalizaciones se obtuvieron 4,0 g (0,013 mol), con un punto -- de fusión de 184 a 185°C, con descomposición y rotación molecular de -23°. De este tartrato, con ayuda de cantidades equivalentes de lejía cáustica, se obtuvo la base
10 que tenía un punto de fusión de 165 a 166°C y una rotación molecular de -68° (3,5% en ácido clorhídrico diluído).

b) (-)-1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-3-fenilpropilamino propanol.

15 Fórmula II.

Oxido de platino (0,10 g) fué reducido en 10 ml. de etanol. A una solución de 2,68 g. (0,0160 mol) del -- amino-alcohol descrito bajo a), y 1,00 ml (0,016 mol) -- de ácido acético en 10 ml. de etanol se agregó una solución de 4,68 g (0,0220 mol) de benciliden acetona en 10
20 ml. de etanol.

Esta mezcla, con la suspensión Pt mencionada precedentemente como catalizador, fué hidratada a temperatura ambiente bajo una presión de 1,1 atm.

25 Fueron absorbidos 1290 ml (0,037 mol) de hidrógeno. Una vez que el filtrado ha sido evaporado a 20 g. de residuo, se agregaron 8,0 ml de ácido clorhídrico 2,26 N y 25 ml. de éter. Se obtiene un cristalizado diastereoisomero de 2,50 g (0,0075 mol = 47%). Punto de fusión 185 a
30 186°C. Después de una cristalización en agua esta subs--

273898



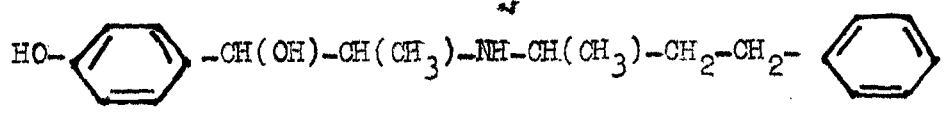
tancia tenía un peso de 1,80 g (0,0054 mol = 34%). Punto de fusión 186,5 a 187,5°C. De este cristalizado de sales diastereoisomeras fué separada una mezcla base con ayuda de una mezcla de amoníaco, agua y alcohol. La solución -
5 así obtenida fué inoculada con cristales de la base ópticamente activa obtenida tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de 24 horas, el precipitado obtenido fué separado por filtración y después de una cristalización del filtrado en una mezcla de agua en etanol (1:1), se
10 obtuvo un producto que tenía un punto de fusión de 120,5 a 121,5°C; se encontró que este producto era idéntico a la base obtenida tal como se describe en el Ejemplo 1.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 23 de Enero de 1961, bajo el número
15 260.388, se acoge a los beneficios del artículo 51 del -vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

20 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 siguientes:

25 1.- Método de producción de un compuesto ópticamente activo de la fórmula



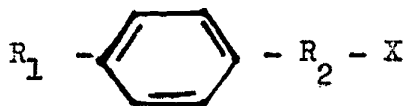
30 y sales de adición de ácidos del mismo, caracterizado por



el hecho de que aquellos compuestos de la fórmula II y -
 las sales de adición de ácidos de los mismos, cuya confi-
 guración del radical 1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropanol
 corresponde a la de la efedrina levogira normal y la con-
 5 figuración del radical 1-metil-3-fenilpropilamina corres-
 ponde a la del clorhidrato levogiro de 1-metil-3-fenil-
 propilamina, base que tiene un punto de fusión de 123 a
 124,5°C y la sal del ácido sulfámico tiene un valor de
 (α)_D²³ de aproximadamente -3°, son producidos por méto-
 10 dos ya conocidos de por sí para la producción de compues-
 tos similares y por métodos análogos.

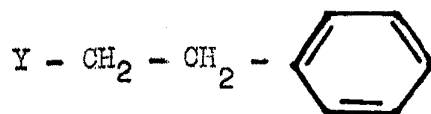
2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, ca-
 racterizado por el hecho de que un compuesto, un racema-
 to o un enantiomero de la fórmula

15



o una sal del mismo es hecha reaccionar con un compuesto,
 un racemato o un enantiomero de la fórmula

20



25

o con un compuesto bencilideno correspondiente o con una
 sal del mismo, fórmula en que R₁ es un grupo oxhidrilo -
 libre, eterificado o esterificado, R₂ es un grupo >C =
 O o >CH(OH) y X e Y son substituyentes tales que con-
 juntamente, subsiguientemente a la reacción, tal como --
 fuera el caso subsiguientemente a la reducción de la ba-
 se intermedia de Schiff en el producto de reacción, cong-
 30 tituyen un grupo -CH(CH₃)-NH-CH(CH₃), después de lo cual,



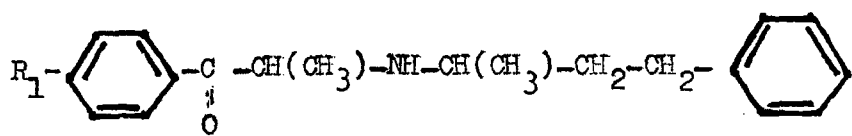
273898

si R_1 es un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado, el mismo es convertido por hidrólisis o por hidrogenación, en un grupo oxhidrilo libre y, si R_2 es un grupo ceto, el mismo es convertido por reducción en un grupo carbinol, mientras que las formas estereoisómeras o mezclas o compuestos de formas estereoisómeras de las sustancias de partida son utilizadas de modo que se obtiene sea solo el compuesto ópticamente activo de acuerdo con la reivindicación 1 ó una mezcla tal de productos estereoisómeros que de la misma, tal como fuera el caso con anterioridad a la conversión de un grupo eter o ester R_1 en un grupo OH libre y/o de un grupo ceto R_2 en un grupo carbinol se obtiene el compuesto con la configuración correcta por cristalización selectiva, si fuera deseable subsiguientemente a la reacción con un ácido ópticamente activo de la mezcla diastereoisómera por aislación.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que X es un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ e Y es un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-Hlg}$, en que Hlg es un átomo de halógeno o un grupo $-\text{C}-\text{CH}_3$.

4.- Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que X es un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-Hlg}$, en que Hlg es un átomo de halógeno o un grupo $-\text{C}-\text{CH}_3$ e Y es un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$.

5.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que una amino-cetona de la fórmula



273898

20



o una sal de la misma, en que R_1 es un grupo OH libre, --
eterificado o esterificado y en que la configuración de
los dos centros asimétricos corresponde a la del compues
to mencionado en la reivindicación 1, es convertido por
5 reducción en el amino-alcohol correspondiente y en que --
un grupo oxhidrilo eterificado R_1 es convertido en un --
grupo oxhidrilo libre.

6.- Método de acuerdo con la reivindicación 5, ca-
racterizado por el hecho de que la cetona es hidrogenada
10 catalíticamente.

7.- Método de acuerdo con la reivindicación 5, ca-
racterizado por el hecho de que la cetona es reducida --
con ayuda de un hidruro de metal o un hidruro metal-al-
quílico.

8.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 5 a
15 7, caracterizado por el hecho de que el enantiomero del
compuesto mencionado en la reivindicación 5, en que R_1
es un grupo benciloxi, y cuyo clorhidrato tiene un valor
(α)_D²³ de aproximadamente +30° a aproximadamente +40° y
20 un punto de fusión (con descomposición) de 225 a 226,5°C
es reducido.

9.- Método de acuerdo con la reivindicación 8, ca-
racterizado por el hecho de que por hidrogenación catalí
tica el grupo ceto es convertido en un grupo carbinol y
25 el grupo benciloxi es convertido en un grupo oxhidrilo
libre.

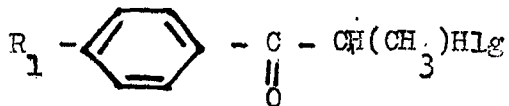
10.- Método de acuerdo con la reivindicación 3, ca-
racterizado por el hecho de que una 1-metil-3-fenilpropi
lamina ópticamente activa, cuyo clorhidrato es levogiro
30 y cuya base libre es destrogira, es alquilado.

273898

20



11.- Método de acuerdo con la reivindicación 10, -
 caracterizado por el hecho de que 1-metil-3-fenilpropila
 mina dextrogira es alquilada con un racemato de la fórmu
 la:



5

en que R_1 es un grupo OH libre, esterificado o esterifica
 do y Hlg es un átomo de halógeno, en que de la mezcla de
 amino-cetonas obtenida, la cetona, cuya configuración co
 rresponde a la del compuesto de acuerdo con la reivindi
 cación 1, es aislada por cristalización selectiva y es
 ta amino-cetona es convertida subsiguientemente en el --
 amino-alcohol mencionado en la reivindicación 1.

10

12.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, ca
 racterizado por el hecho de que la 1-metil-3-fenilpropi
 lamina dextrogira es hecha reaccionar con 4-benciloxi-2-
 bromopropiofenona y en que de la mezcla diastereoisomera
 obtenida es aislada aquella 4-benciloxi-2(1-metil-3-fe--
 nilpropilamina)propiofenona ópticamente activa por cris
 talización selectiva, cuyo clorhidrato tiene un valor --
 (α)_D²³ de aproximadamente +30° a aproximadamente +40°
 y un punto de fusión entre 225 y 226,5°C, con descomposi
 ción.

15

20

13.- Método de acuerdo con la reivindicación 12, -
 caracterizado por el hecho de que la cristalización se--
 lectiva se lleva a cabo con ayuda de una mezcla de un al
 cohol alifático con 1 a 3 átomos de carbono y agua.

25

14.- Método de producción de una preparación farma
 céutica, caracterizado por el hecho de que un compuesto
 ópticamente activo producido por el método de acuerdo con

30



273898

20 ENE

la reivindicación 1 es mezclado con o disuelto en un ex-
cipiente sólido o líquido.

15.- Método de producción de un compuesto óptica--
mente activo.

5

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

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

Madrid,

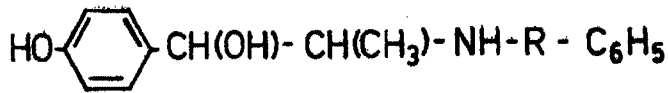
20 ENE 1962

Alberto de Ekaburu
Por Poder

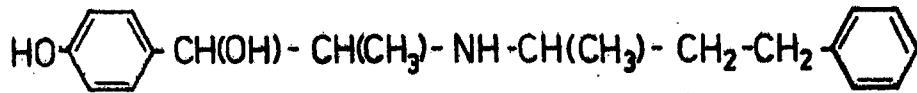
G.D.S.



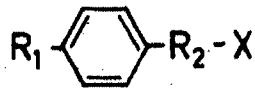
273898



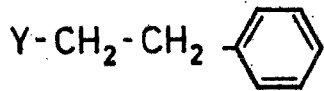
I



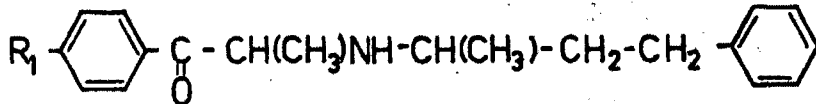
II



III



IV



V

Alberto de Elzaburu
Por Poder