



P.- 50.930

403372

Case No 3172

403372

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de COLGATE-PAIMOLIVE COMPANY

entidad norteamericana

establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., 10022, Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 1-4'-HIDROXI-3'-(HIDROXIMETIL)-FENIL-1-HIDROXI-2-ARILALCOHILAMINOETA NOS"

(Clase Internacional C07d)

=====

26.5.72.

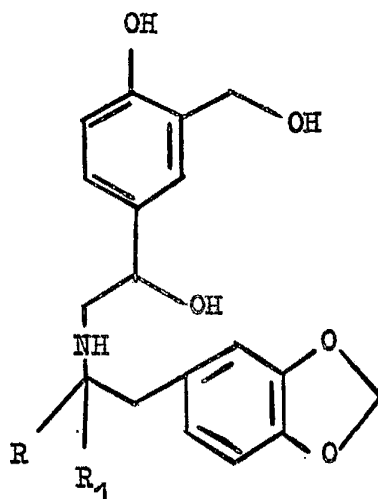
403372



Los 1-[4'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-fenil]-
-1-hidroxi-2-amilalcoholaminostanos de la presente inven-
ción son broncodilatadores y tienen la siguiente fórmula:

5

10



15

en la que R y R₁ son hidrógeno o un alcoholo inferior de
1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo, isopropilo y buti-
lo.

20

El compuesto α^1 -[α -metil-3,4-metilendioxi-
fenetil]-amino[metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol
es representativo de los nuevos compuestos, y se prepara
preferentemente haciendo reaccionar acetato de 2-bencilo-
xi-5-bromoacetilbencilo con α -metil-3,4-metilendioxi-fene-
tilamina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofura
no, a una temperatura de alrededor de 40°C. Cuando la
reacción es completa, se acidifica la mezcla con ácido

25
26.5.72.

403372

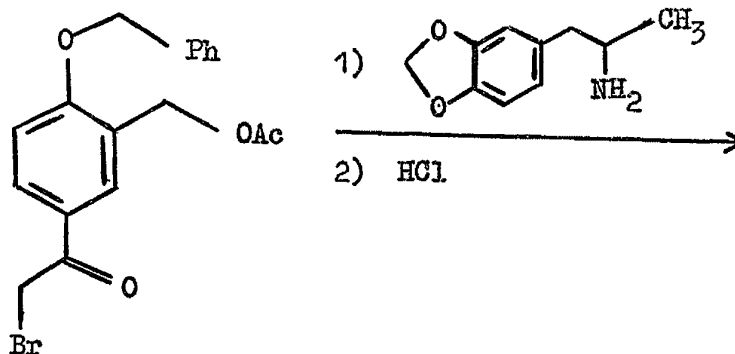


clorhídrico para formar el compuesto, clorhidrato del acetato de 2-benciloxi-5-(α -metil-3,4-metilendioxi-fenetilaminoacetil)-bencilo. Luego se hidroliza el bencilacetato en presencia de un ácido diluido, tal como ácido clorhídrico diluido, para formar el alcohol 2-benciloxi-5-(α -metil-3,4-metilendioxi-fenetilaminoacetil)-bencílico, el cual se hidrogena para formar α^1 -[α -metil-3,4-metilendioxi-fenetil)amino]metil-4-hidroxi-m-xileno- α^1 , α^3 -diol.

10 La hidrogenación se lleva a cabo preferentemente en presencia de un catalizador de platino o de paladio, a una presión de hidrógeno de 2,8 - 4,2 kg/cm² y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 50°C. La reacción se considera completa cuando la absorción de hidrógeno se ha nivelado o ha cesado.

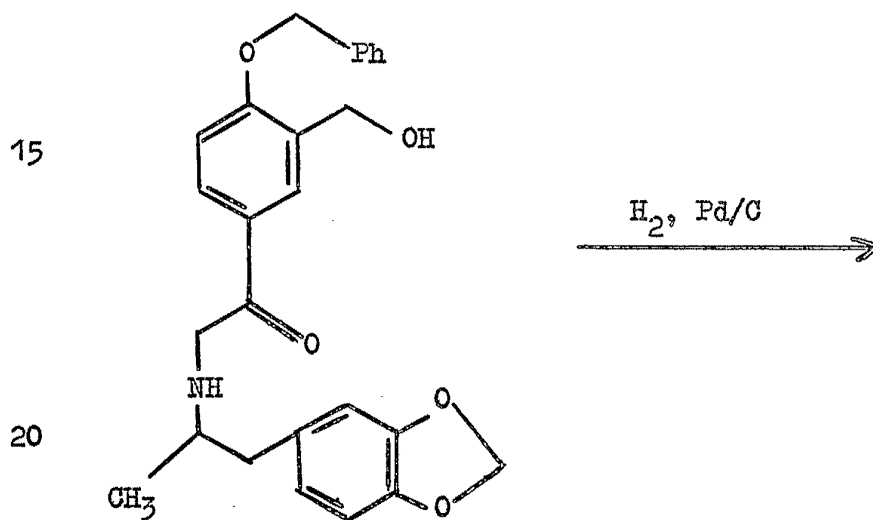
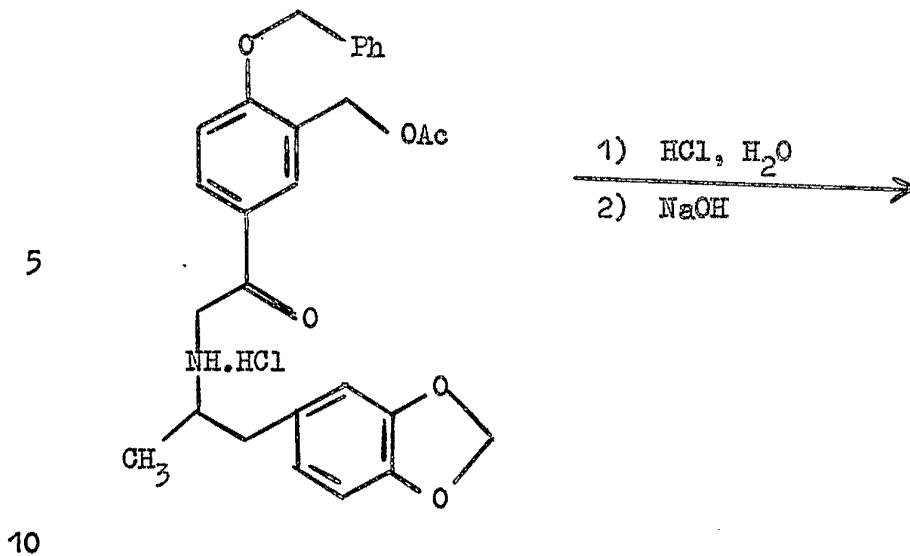
15 El método de preparación descrito puede ser ilustrado como sigue:

20



25
26.5.72.

403372

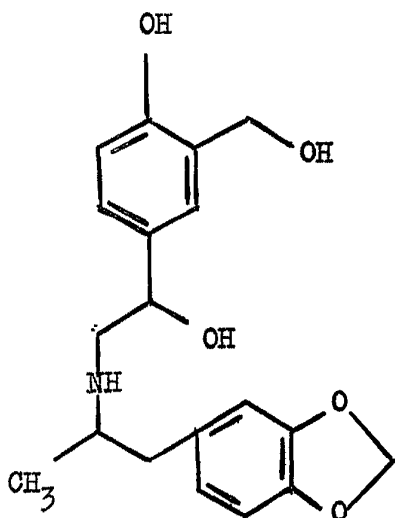


26.5.72.

403372



5



10

Entre los otros compuestos de la invención que pueden ser preparados de una manera análoga están:

15

α^1 -[] (3,4-metilendioxfenetil)amino/metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol,

α^1 -[] (α, α -dimetil-3,4-metilendioxfenetil)amino/metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol,

20

α^1 -[] (α -etil-3,4-metilendioxfenetil)amino/metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol, y

α^1 -[] (α -isopropil-3,4-metilendioxfenetil)amino/metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol.

El compuesto α^1 -[] (α -metil-3,4-metilendioxfenetil)amino/metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol

25
26.5.72.

es el compuesto preferido y existe en forma de dos isóme-

403372

31 MAR 1972



ros diastereoméricos. El método descrito para preparar el compuesto da por resultado una mezcla de dos isómeros que tienen diferentes puntos de fusión. El isómero de punto de fusión alto puede ser aislado del isómero de punto de fusión bajo en una forma sustancialmente pura, formando las sales nitratos de los dos isómeros, y precipitando selectivamente las sales nitratos en un disolvente tal como el éter anhidro. El isómero de punto de fusión alto precipita primero y puede ser purificado, si se desea, por recristalización en un disolvente apropiado, tal como el 2-propanol. El isómero de punto de fusión alto, purificado, es un sólido blanco que tiene un punto de fusión alrededor de 127 - 135°C.

Ambos diastereoisómeros, así como la mezcla de los isómeros del α^1 -[α -metil-3,4-metilendioxi fenetil)amino]metil-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol, son eficaces como broncodilatadores por vía oral y producen una broncodilatación más potente y prolongada que el isoproterenol. Por otra parte, ambos isómeros tienen menos efectos secundarios indeseables sobre las fuerzas contractiles y sobre la velocidad del corazón de los animales de ensayo que el isoproterenol.

Las composiciones farmacéuticas contendrán generalmente los nuevos compuestos, en forma de una mezcla de diastereoisómeros o isómeros ópticos si existe más

25
26.5.72.

403372



de una forma. Tales composiciones pueden presentarse en forma de tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones para la administración oral, o de soluciones para inhalación o administración parenteral. Los ingredientes activos se emplean generalmente en forma de sus bases libres. Sin embargo, pueden emplearse en forma de sus sales por adición de ácidos, tales como los nitratos, los clorhidratos, los sulfatos y similares. Además de los ingredientes activos, las composiciones contendrán usualmente diluyentes y excipientes farmacéuticos convencionales.

Las formas de dosificación individual pueden contener desde aproximadamente 0,02 mg, o menos del ingrediente activo, calculado como base libre, hasta más de 10 mg. Por lo general, la dosis diaria será equivalente, en términos de la base libre, a una dosis intraperitoneal desde aproximadamente 2 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal.

La invención se ilustra más detalladamente mediante los ejemplos que siguen.

20

Ejemplo 1

3-Clorometil-4-hidroxiacetofenona

Se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una mezcla agitada y enfriada (20°C) de 40,0 g (0,294 moles) de p-hidroxiacetofenona, 86,5 g (1,07 moles de CH₂O) de formaldehído acuoso al 37% y 360 g de ácido

25
26.5.72.

403372



5 clorhídrico concentrado, durante 6 horas. La mezcla resultante se vierte, con agitación continua, en 1800 ml de agua enfriada con hielo, y el precipitado de color rojo pálido resultante se recoge, se lava a fondo con agua, se disuelve en éter, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para dejar un sólido de color canela. La recristalización en acetato de etilo da 3-clorometil-4-hidroxiacetofenona en forma de un sólido de color canela, P. de f. : 166°C.

Ejemplo 2

10

Acetato de 5-acetil-2-hidroxibencilo

15 Se calienta durante 3 horas a 100°C, una mezcla agitada de 40,0 g (216 milimoles) del compuesto del Ejemplo 1 y 25,8 g (236 milimoles) de acetato potásico en 90 ml de ácido acético glacial. La mezcla resultante se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se diluyen con benceno, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para dejar un sólido de color canela, que se recristaliza en acetato de etilo para dar acetato de 5-acetil-2-hidroxibencilo en forma de cristales de color canela, P. de f. : 111 - 112°C.

20

Ejemplo 3

Alcohol 5-acetil-2-hidroxibencílico

25 Una solución de 41,6 g (0,20 moles) del acetato de bencilo del Ejemplo 2 y 0,15 g de ácido p-toluen-
26.5.72.

403372



sulfónico en 230 ml de metanol se calienta a reflujo, y el destilado de acetato de metilo - alcohol metílico se elimina lentamente a través de una columna Vigreux empleando una relación de reflujo elevada. Cuando se han
5 recogido 70 ml de destilado (6,5 horas), la mezcla de reacción se concentra, se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso diluído y agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para dejar
10 un aceite marrón. Se añade un pequeño volumen de acetato de etilo, y la mezcla resultante se coloca en el refrigerador durante una noche. Los cristales resultantes se recogen y se secan para dar el alcohol 5-acetil-2-hidroxi-bencílico, en forma de un sólido de color canela, P. de
15 f. : 120,5 - 121,5°C.

Ejemplo 4

Alcohol 5-acetil-2-benciloxibencílico

A una solución agitada y fría de alcohol 5-acetil-2-hidroxibencílico (14,56 g o 87,8 milimoles)
20 en 140 ml de acetona se añade una solución de 6,71 g (93,5 milimoles) de hidróxido potásico al 85% en 8,2 ml de agua. La sal potásica se separa como un precipitado amarillo, y después de mantenerse en frío durante 1 hora, se recoge y se seca con aire. Luego la sal potásica se somete a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno con 15,0
25
26.5.72.

403372

31



g (87,8 milimoles) de bromuro de bencilo y 90 ml de etanol absoluto, durante 6 horas. El bromuro potásico precipitado se separa por filtración, y el filtrado se concentra hasta un volumen total de aproximadamente 60 ml. Al
5 enfriar, se separan cristales de color canela, y éstos se recogen, se lavan con etanol-n-heptano frío y se secan para dar el alcohol 5-acetil-2-benciloxibencílico en forma de agujas de color canela pálido, P. de f. : 124 - 125°C. Una cantidad adicional de agujas de color canela, P. de
10 f. : 122,5-124°C, se aísla de las aguas madres por concentración y recristalización del residuo en etanol.

Ejemplo 5

Acetato de 5-acetil-2-benciloxibencilo

Se calienta a 95 - 100°C, durante 0,5 horas, una solución de 28,80 g (112 milimoles) de alcohol
15 5-acetil-2-benciloxibencílico en 65 ml de piridina y 32 ml de anhídrido acético. La solución resultante se enfría, se vierte en 300 ml de agua y se diluye con bicarbonato sódico sólido hasta que cesa el desprendimiento
20 de gas. La mezcla resultante se extrae con éter, y los extractos etéreos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico diluido (hasta que las aguas de lavado sean ácidas), agua y bicarbonato sódico diluido. La capa etérea se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dejar
25 un aceite de color anaranjado pálido, el cual cristaliza
26.5.72.

403372

31



lentamente. El sólido se recrystaliza en una pequeña cantidad de etanol, para dar el acetato de 5-acetil-2-benciloxibencilo en forma de cristales de color canela pálido, P. de f. : 51,5-52,5°C.

5

Ejemplo 6

Acetato de 2-benciloxi-5-bromoacetilbencilo

A una solución agitada de acetato de 5-acetil-2-benciloxibencilo (31,10 g ó 104 milimoles) en 500 ml de éter anhidro se añade alrededor de 0,05 g de cloruro de aluminio y 16,7 g (104 milimoles) de bromo (gota a gota). La mezcla resultante se filtra a través de "Celite" y se concentra para dejar un sólido blanco, el cual se disuelve en una mezcla de éter-cloruro de metileno. El material orgánico se lava con bicarbonato sódico acuoso diluido, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dejar un sólido blanco, el cual se recrystaliza en un pequeño volumen de etanol para dar el acetato de 2-benciloxi-5-bromoacetilbencilo en forma de agujas blancas, P. de f. : 89 - 90°C.

10

15

20

Ejemplo 7

Clorhidrato del acetato de 2-benciloxi-5-(α -metil-3,4-metilendioxifenetil)aminoacetilbencilo

A una solución agitada y fría de 6,99 g (0,39 milimoles) de α -metil-3,4-metilendioxifenetilamina en 13 ml de tetrahidrofurano (THF) se añade gota a gota

25
26.5.72.

403372



una solución de 7,00 g (18,6 milimoles) de la bromocetona en 28 ml de THF. Se calienta la disolución a 40-45°C durante 1,5 horas, con lo cual se forma un precipitado blanco. La mezcla se enfría y se filtra para separar 4,12 g (85,5%) de bromhidrato de α -metil-3,4-metilendioxfenetilamina. El filtrado se concentra para dar un aceite marrón, el cual se disuelve en 10 ml de etanol y se acidifica con ácido clorhídrico etéreo. Se recoge el precipitado resultante, se lava con etanol-éter y se seca para dar el clorhidrato del acetato de 2-benciloxi-5- $\left[\alpha$ -metil-3,4-metilendioxfenetil)aminoacetil]-bencilo en forma de un sólido de color canela, P. de f. : 140 - 141°C.

Ejemplo 8

Alcohol 2-benciloxi-5- $\left[\alpha$ -metil-3,4-metilendioxfenetil)aminoacetil]-bencilico

Se calienta a 80-85°C, durante 1 hora, una mezcla agitada de 4,20 g (8,21 milimoles) del acetato de bencilo del Ejemplo 7, 50 ml de ácido clorhídrico diluido (5 ml de HCl concentrado + 45 ml de agua) y 30 ml de metanol. La solución se enfría, se hace básica con hidróxido sódico acuoso y se diluye con 30 ml de éter. Agitando vigorosamente solidifica eventualmente el aceite precipitado y, por filtración, se recoge un sólido de color canela. La recristalización del sólido en metanol da el alcohol 2-benciloxi-5- $\left[\alpha$ -metil-3,4-metilendioxfenetil)aminoacetil]-bencilico.



403372

noacetil]-bencílico en forma de un sólido de color canela, P. de f. : 83°C.

Ejemplo 9

5 α^1 -[α -Metil-3,4-metilendioxfenetil)amino]metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol.

Una mezcla de 5,65 g (13,0 milimoles) de la aminocetona del Ejemplo 8, 0,60 g de Pd/C al 10% y 60 ml de metanol se hidrogena en el aparato agitador de Parr durante 13 horas. La mezcla resultante se filtra y se concentra para dejar espuma blanca que, al disolverla en 15 ml de acetato de etilo y raspar las paredes del recipiente con una varilla de vidrio, deposita un sólido blanco, P. de f. : 90°C. La recristalización por disolución en una pequeña cantidad de acetona y dilución con acetato de etilo da el α^1 -[α -metil-3,4-metilendioxfenetil)amino]metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol en forma de un sólido blanco, P. de f. : 91°C.

15 Análisis. Calculado para $C_{19}H_{23}NO_5$: C, 66,07; H, 6,71; N, 4,06.

20 Encontrado: C, 66,17; H, 6,62; N, 3,99.

Ejemplo 10

Nitrato de α^1 -[α -metil-3,4-metilendioxfenetil)amino]metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol

25 Se enfría en un baño de hielo una solución agitada de 5,6 g (0,0163 moles) de α^1 -[α -metil-3,4-me
26.5.72.

403372



5 tilendioxifenetil)amino/metil/4-hidroxi-m-xileno- α^1 ;
 α^3 -diol en 37 ml de tetrahidrofurano, y se añade gota a
gota, en cinco minutos, una solución de 8,4 ml de HNO_3 al
20% en tetrahidrofurano. Luego se ensaya la disolución pa
ra asegurar un pH ácido, después de lo cual se diluye a
125 ml con éter. Se rasca el precipitado aceitoso para
iniciar la cristalización, después de lo cual se enfría
la mezcla. Luego se recoge el sólido, se lava con éter y
se seca con aire para producir un sólido blanco, P. de
10 f. : 92-98°C.

El sólido anterior se recrystaliza varias
veces en cantidades mínimas de 2-propanol. Se llevan a
cabo diversas purificaciones adicionales en donde se combi
nan, y se recrystalizan sucesivamente el sólido de superior
15 punto de fusión y las subsiguientes cosechas, para produ-
cir un producto sólido, el cual se recrystaliza luego va-
rias veces en etanol para producir eventualmente el nitra
to de α^1 -[α -metil-3,4-metilendioxifenetil)amino/metil/
-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol en forma de un sólido blan
co, P. de f. : 136,5 - 140°C.

20 Análisis. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 55,87; H, 5,92;
N, 6,86.

Encontrado: C, 55,67; H, 6,01; N, 6,62.

25 Las aguas madres de las recrystalizaciones
anteriores se combinan y concentran. Se separan cantida-
26.5.72.

403372



des adicionales del isómero anteriormente descrito de punto de fusión elevado, recristalizándolo en 2-propanol. El producto que últimamente se disuelve en una mínima cantidad de 2-propanol se purifica más ampliamente por calentamiento en pequeñas cantidades de dioxano, separando el material insoluble y recristalizando luego el producto soluble en dioxano para dar el isómero de punto de fusión bajo, P. de f. : 108,5 - 110°C.

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_8$: C, 55,87; H, 5,92;
N, 6,86

Encontrado: C, 55,67; H, 6,29; N, 6,14.

Ejemplo 11

Clorhidrato del acetato de 2-benciloxi-5-(3,4-metilendioxi-fenetil)aminoacetil-bencilo

A una solución agitada y fría de 4,61 g (27,9 mmoles) de 3,4-metilendioxi-fenetilamina en 9,6 ml de THF se añade gota a gota una solución de 5,00 g (13,3 milimoles) de acetato de 2-benciloxi-5-bromoacetilbencilo en 20 ml de THF. Se forma un precipitado durante la adición, y una vez que se completa la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, se enfría, se diluye con 10 ml de éter y se filtra para separar 3,17 g (96,5%) de bromhidrato de 3,4-metilendioxi-fenetilamina. El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en 10 ml de metanol. Por acidificación de esta

25
26.5.72.

31 MAYO 1972

403372



solución con HCl etéreo y dilución de la solución resul-
tante con una pequeña cantidad de éter, precipita un sólido
blanco que se recoge y se seca para dar el clorhidrato
del acetato de 2-benciloxi-5- $\text{-(3,4-metilendioxifenetil)}$
5 aminoacetil/bencilo en forma de un sólido blanco, P. de
f. : 186 - 187°C.

Ejemplo 12

Alcohol 2-benciloxi-5- $\text{-(3,4-metilendioxifenetil)}$ aminoace-
til/bencilico

10 Una mezcla de 9,30 g (18,7 milimoles) del
clorhidrato de aminocetona del Ejemplo 11, 85 ml de meta-
nol, 9 ml de HCl concentrado y 103 ml de agua se agita a
80°C (bajo nitrógeno) durante una hora. La solución resul-
tante se enfría, con lo cual se forma un precipitado blan-
15 co. La mezcla, agitada vigorosamente, se hace básica con
hidróxido sódico del 20%, y el sólido blanco resultante
se recoge y se seca. La recristalización en metanol da el
alcohol 2-benciloxi-5- $\text{-(3,4-metilendioxifenetil)}$ aminoace-
til/bencilico en forma de un sólido blanco, P. de f. :
20 115 - 117°C.

Ejemplo 13

α^1 - $\text{-(3,4-metilendioxifenetil)}$ amino/metil-4-hidroxi-m-
xileno- α^1, α^3 -diol

25 Una mezcla de 6,32 g (15,1 milimoles) de
la aminocetona del Ejemplo 12, 0,63 g de Pd/C al 10% y
26.5.72.

403372



85 ml de metanol se hidrogena utilizando el aparato Parr, durante un total de 17,75 horas, con catalizador nuevo añadido al cabo de 7,75 horas y de 12,75 horas. Se filtra la mezcla resultante a través de "Celite", y el filtrado se concentra para dar un sólido espumoso anaranjado, el cual se induce a cristalizar rascando con una varilla de vidrio en presencia de acetato de etilo. Se recoge un sólido de color anaranjado pálido, P. de f. : 117 - 119°C y se recrystaliza en metanol-acetato de etilo para dar el α^1 -[(3,4-metilendioxifenetil)amino]metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol en forma de cristales de color canela pálido, P. de f. : 123,5 - 124,5°C. Una recrystalización adicional en metanol-acetato de etilo produce α^1 -[(3,4-metilendioxifenetil)amino]metil]-4-hidroxi-m-xileno- α^1, α^3 -diol en forma de cristales blancos, P. de f. : 124 - 125°C.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{21}NO_5$: C, 65,24; H, 6,39; N, 4,23

Encontrado: C, 65,58; H, 6,34; N, 4,12.

20

Ejemplo 14

Clorhidrato del acetato de 2-benciloxi-5-[(α,α-dimetil-3,4-metilendioxifenetil)amino]acetil]bencilo

A una solución agitada de 11,8 g (61,3 milimoles) de α,α-dimetil-3,4-metilendioxifenetilamina en 21 ml de THF (tetrahidrofurano) se añade gota a gota una

25
26.5.72.

403372



solución de 11,0 g (29,2 milimoles) de acetato de 2-ben-
ciloxi-5-bromoacetil-bencilo en 44 ml de THF. Durante la
adición, la temperatura de la mezcla de reacción se man-
tiene a 25-30°C; después que se completa la adición, se ca-
5 lienta moderadamente la solución a 35°C durante 1,5 horas.
Después de una hora a 35°C, la solución se siembra con un
cristal de bromhidrato de α,α -dimetil-3,4-metilendioxife-
netilamina y empieza a formarse un precipitado blanco. Al
final del período de calentamiento, la mezcla se diluye
10 con éter, se enfría a 0°C durante una hora y se filtra
para separar 8,00 g (100%) de bromhidrato de α,α -dimetil-
-3,4-metilendioxifenetilamina. El filtrado se concentra
para dejar una goma de color amarillo pálido, la cual se
disuelve en una mezcla de etanol-metanol y se acidifica
15 con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado resultante
se recoge, se lava con isopropanol frío y se seca para
dar cristales de color amarillo pálido, P. de f. : 214°C.
La recrystalización en metanol da el clorhidrato del ace-
tato de 2-benciloxi-5- $\left[\alpha,\alpha$ -dimetil-3,4-metilendioxifene-
20 til)aminoacetil]bencilo en forma de cristales blancos, P. de
f. : 215°C.

Ejemplo 15

Alcohol 2-benciloxi-5- $\left[\alpha,\alpha$ -dimetil-3,4-metilendioxifene-
til)aminoacetil]bencílico

25
26.5.72.

Una mezcla de 7,12 g (13,5 milimoles) del

403372



acetato de bencilo del Ejemplo 14, 75 ml de agua, 85 ml de metanol y 6,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta a 80-85°C durante una hora, y luego se enfría. El aceite que inicialmente se separa pronto se solidifica, y la suspensión resultante se hace básica añadiendo hidróxido sódico acuoso al 20%. El sólido resultante se recoge, se lava exhaustivamente con agua y se seca con aire. La recristalización en metanol da el alcohol 2-benciloxi-5- α^1 - α^3 -(α, α -dimetil-3,4-metilendioxfenetil)aminoacetilbencílico en forma de pequeños cristales blancos, P. de f. : 228°C.

Ejemplo 16

α^1 - α^3 -(α, α -Dimetil-3,4-metilendioxfenetil)amino- α^1, α^3 -diol

Una mezcla de 3,50 g (7,82 milimoles) de la aminocetona del Ejemplo 15, 0,35 g de paladio sobre carbono al 10% y 38 ml de metanol se hidrogena (3,5 kg/cm²) utilizando el aparato Parr. Después de 7,5 horas, la mezcla se filtra y se concentra para dejar una goma, la cual se disuelve en isopropanol caliente; al enfriar, la solución resultante se forman cristales blancos que se recogen y se secan para dar el α^1 - α^3 -(α, α -dimetil-3,4-metilendioxfenetil)amino- α^1, α^3 -diol, P. de f. : 106°C.

25
26.5.72.

La presente solicitud que corresponde a la

27 SE



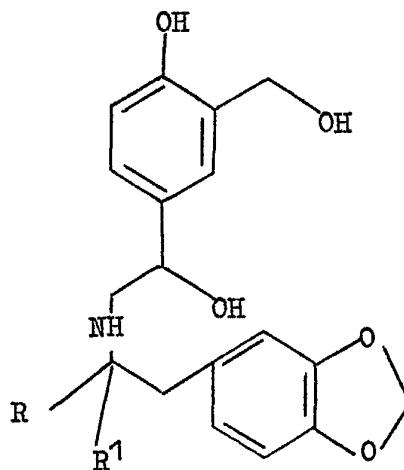
403372

presentada en los Estados Unidos de América, el 4 de Junio de 1971, bajo el Nº 150.220, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Procedimiento para la producción de 1-[4'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-fenil]-1-hidroxi-2-aryl alcoholaminoetanos de fórmula

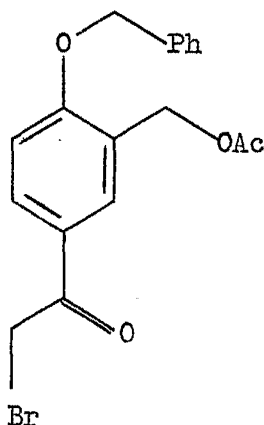


24-9-74.

403372 27 SEP 1974

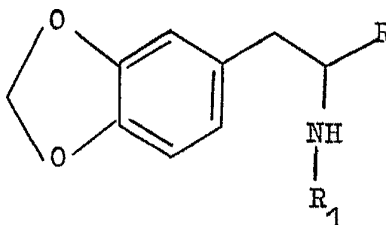


en la que R y R₁ son hidrógeno o un alcoholo inferior,
que comprende tratar un compuesto de la fórmula



II

con un compuesto de fórmula



III

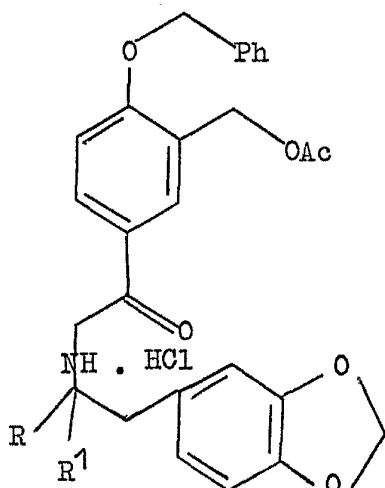
4

en presencia de ácido para formar el compuesto

24-9-74.

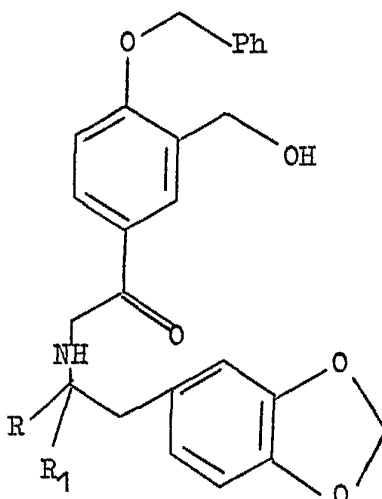
403372

27 SEP 1974



IV

hidrolizar luego este compuesto para formar el compues-
to



V

3 e hidrogenar este compuesto para forma el compuesto
24-9-74.

403372



de Fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la producción de
1-4'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-fenil-1-hidroxi-2-aril
alcoholaminoetanos.

5

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

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

Madrid,

27 SET. 1974

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes


24-9-74.
G.D.S.

