

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sentación y según el con-  
tenido de la Memoria a junta.

10 ES	11 NUMERO	12 476030	13 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	15-12-78	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
52 421/77	16-12-77	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BASES OPTICAMENTE ACTIVAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDESTALT VORMALS ROESSLER (PAT/Dr. Stm-El 7221 PH)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Karl Heinz Klinger y Horst Traube		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.467)		

1                   Está descrito emplear, para el desdoblamiento óptico de (R)(S)-(1-feniletil)-amina, (R)(S)-2-aminobutanol-(1) y 1-(R)(S)-treo-1-(4-nitrofenil)-2-amino-propanodiol-(1,3), la monoamida de ácido N-[(R)-(1-feniletil)]-succínico o la monoamida de ácido N-[(S)-(1-feniletil)]-succínico, y para el desdoblamiento de (R)(S)-1-fenil-2-amino-propano, la monoamida de ácido N-[(R)- ó (S)-(1-feniletil)]-ftálico (Helvetica Chimica Acta 52, 329 (1969), patente de los Estados Unidos 3.576.854).

5  
10                   Además es sabido llevar a cabo el desdoblamiento de norefedrina racémica en las formas levógira y dextrógira, con pantolactona ópticamente activa (DE-OS 2 558 507).

15                   Sin embargo, en el caso de los procedimientos conocidos los rendimientos en las formas ópticamente activas puras son insatisfactorios; con frecuencia, también es insuficiente la pureza de los productos de los procedimientos.

                  La invención se refiere al procedimiento definido en las reivindicaciones de patente.

20                   El procedimiento según la invención permite obtener aminas fisiológicamente eficaces y ópticamente activas, de un modo sencillo y con la pureza necesaria.

25                   Para el desdoblamiento de racematos según la invención se pueden hacer reaccionar entre sí cantidades equivalentes o no equivalentes de amidoácido (0,4 - 1,2 moles, preferentemente 0,5 - 1,0 moles de amidoácido por 1 mol de base) y de base, en un disolvente, a temperaturas entre 0 - 100°C, por ejemplo 10 - 40°C, de preferencia 15 - 30°C. La reacción se puede realizar con o sin agitación. Eventualmente es conveniente un enfriamiento lento durante la cristalización. Puede ser recomendada la siembra o inoculación con

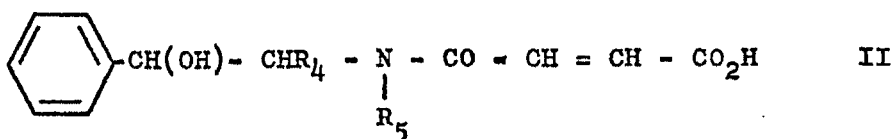
1 la sal diastereoisómera deseada, preparada previamente a  
 partir de los componentes puros. Como en el caso de otros  
 procedimientos de desdoblamiento de racematos, los disolven  
 tes o mezclas de disolventes a emplear son variables en una  
 5 amplia gama. Por ejemplo, como disolventes entran en consi-  
 deración alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol,  
 butanol; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, me-  
 tilisobutilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo y  
 acetato de butilo; amidas, tales como dimetilformamida y di  
 10 metilacetamida; éteres, tales como dietiléter y dioxano;  
 agua, especialmente en mezcla con disolventes orgánicos.

La cantidad de disolvente, referida a la suma de  
 las cantidades de ácido y de base empleadas, es por lo gene  
 ral de dos a veinte veces mayor; el margen preferido es  
 15 aproximadamente de tres a ocho veces.

Para la reacción con los aminoácidos, las aminas  
 pueden ser empleadas eventualmente también en forma de co-  
 rrespondientes sales con ácidos, de preferencia ácidos débi  
 les (por ejemplo, acetatos). Eventualmente en tales casos  
 20 se emplea también el aminoácido como sal metálica (por ejem  
 plo, sal de un metal alcalino).

En especial entran en consideración para el proce  
 dimiento según la invención semiamidas de la fórmula gene  
 ral

25



en que  $R_4$  es hidrógeno o un grupo metilo y  $R_5$  es hidrógeno  
 o un grupo alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, por ejem  
 30 plo un grupo metilo, o en que  $R_4$  y  $R_5$  son hidrógeno. De pre

1 ferencia se trata de semiamidas de la fórmula II, en que  $R_4$  es un grupo metilo y  $R_5$  es hidrógeno, por ejemplo de la semiamida de ácido maleico de la (+)-pseudonorefedrina o de la (-)-pseudonorefedrina.

5 Si el componente amínico de la semiamida de la fórmula I o de la fórmula II contiene varios centros de asimetría, como por ejemplo en el caso de la norefedrina así como de derivados de norefedrina, que están sustituidos en el núcleo fenílico, con frecuencia es ventajoso, antes de la preparación de las semiamidas, modificar la configuración de uno de los centros asimétricos de los componentes básicos, de modo conocido para ello. En especial se trata en tal caso de la transposición de (+)-norefedrina en (-)- $\psi$ -norefedrina ((-)-pseudonorefedrina) o de (-)-norefedrina en (+)- $\psi$ -norefedrina ((+)-pseudonorefedrina).  
10 Lo análogo es válido para (+)- o (-)-norefedrina, que está sustituida en el núcleo fenílico por los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  según la fórmula I. Estas pseudoformas son especialmente adecuadas para el desdoblamiento de racematos.

15 La transposición antes mencionada de norefedrina ópticamente activa en la pseudonorefedrina de poder rotatorio en cada caso contrario está descrita en la bibliografía: mediante  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{HCl}$ , el grupo OH de la norefedrina se reemplaza por cloro, y a continuación se saponifica en la mezcla de reacción, por ebullición con  $\text{H}_2\text{O}$ , para dar de nuevo el grupo OH (inversión de Walden). Antes de la cloración se puede también acilar (por ejemplo acetilar) el grupo amino, para su protección, y a continuación separar el grupo acilo de modo habitual por hidrólisis o hidrogenólisis.  
20 La transposición antes mencionada de norefedrina ópticamente activa en la pseudonorefedrina de poder rotatorio en cada caso contrario está descrita en la bibliografía: mediante  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{HCl}$ , el grupo OH de la norefedrina se reemplaza por cloro, y a continuación se saponifica en la mezcla de reacción, por ebullición con  $\text{H}_2\text{O}$ , para dar de nuevo el grupo OH (inversión de Walden). Antes de la cloración se puede también acilar (por ejemplo acetilar) el grupo amino, para su protección, y a continuación separar el grupo acilo de modo habitual por hidrólisis o hidrogenólisis.  
25 Se procede de un modo completamente análogo en el caso de la (+)-norefedrina y de la (-)-norefedrina.  
30

1 so de los derivados de norafedrína que están sustituidos  
en el núcleo fenílico con los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ .

5 Por regla general, en el caso del procedimiento  
según la invención, después de la reacción de la semiamida  
I con la base, precipita inmediatamente una de las formas  
diastereoisómeras en forma pura, mientras que la otra per-  
manece en solución. Sin embargo, cuando en uno u otro caso  
la forma diastereoisómera a precipitar está fuertemente im-  
purificada por la otra forma, la preparación a estado puro  
10 de una de las formas se realiza por cristalización fraccio-  
nada, según el modo habitual para ello.

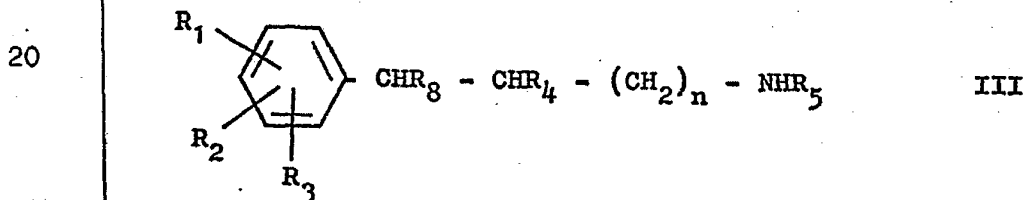
Los diastereoisómeros obtenidos según el procedi-  
miento de la invención pueden ser descompuestos de modo fá-  
cil con empleo de álcalis (por ejemplo hidróxidos de meta-  
les alcalinos, tales como hidróxido sódico o potásico), de  
15 amoníaco o de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico  
o sulfúrico. El diastereoisómero difícilmente soluble es  
tratado, por ejemplo, con el álcali (de preferencia  $NH_3$  o  
 $NaOH$ ) y, en el caso de que la base no precipite, se extrae  
20 con un disolvente no compatible o no miscible con agua,  
tal como cloroformo, cloruro de metileno, benceno o éter,  
pudiéndose aislar de la fase orgánica la forma ópticamente  
activa con gran pureza. Las aguas madres, a partir de las  
que se había separado el diastereoisómero difícilmente so-  
25 luble, son por lo general evaporadas por destilación, y el  
residuo es recogido en un disolvente en el que la  $(+)$ -base  
restante se separa en forma insoluble (por ejemplo hidro-  
carburos aromáticos tales como tolueno, xileno, benceno).  
Al cabo de algunas horas se separa la  $(+)$ -base, y el fil-  
30 trado se concentra por evaporación, quedando como residuo

1 el otro antípoda de la base.

La fase acuosa, de la que se había extraído la base ópticamente activa, es acidificada luego con un ácido mineral ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), precipitando el aminoácido. Los aminoácidos así recuperados pueden ser empleados de nuevo para el desdoblamiento de racematos, la mayoría de las veces sin purificación adicional.

Si las sales obtenidas en el desdoblamiento de racematos se descomponen con ácidos (ácidos minerales, tales como  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), se separa primero por precipitación el aminoácido. El filtrado, directamente o después de concentración, se alcaliniza, y la base ópticamente activa se extrae por un disolvente (hidrocarburos halogenados alifáticos inferiores, tales como cloroformo, o dialcoholéteres alifáticos inferiores, tal como dietiléter).

Como bases racémicas, que pueden ser desdobladas según el procedimiento, son especialmente adecuadas aminas de la fórmula



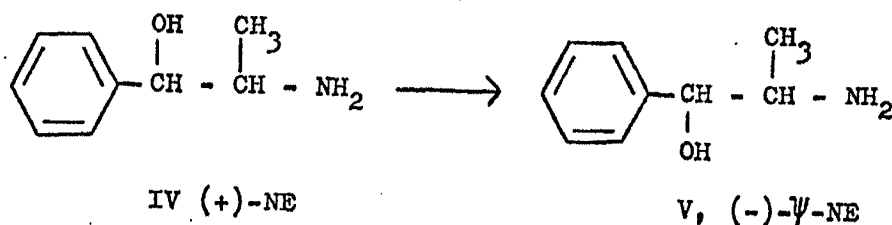
25 en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, o dos de estos radicales significan conjuntamente un grupo metilendioxi,  $R_4$  es hidrógeno o un grupo metilo,  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 - 4 átomos de carbono,  $R_8$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo, y  $n$  es 0 ó 1. De preferencia entran en consideración

30

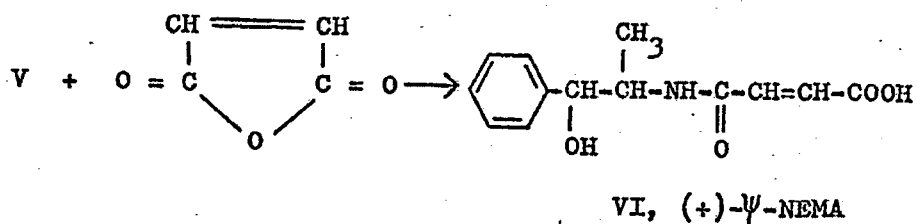
1 aminas de la fórmula III en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  significan  
 hidrógeno,  $R_8$  es hidrógeno o en especial un grupo hidroxilo,  
 $R_4$  es hidrógeno o un grupo metilo, y  $n = 0$ . Qué aminoácido  
 es el más adecuado para tal base en un caso especial, pue-  
 5 de ser aclarado por experiencias previas.

Un gran progreso del procedimiento según la inven-  
 ción consiste en que el antípoda resultante como produc-  
 to secundario en el desdoblamiento del racemato, que no es  
 utilizable farmacéuticamente y que tampoco es transforma-  
 10 ble de nuevo por racemización en el racemato original, pue-  
 de ser transformado en el aminoácido I. Por lo tanto, con  
 este producto secundario, de otro modo sin valor, se puede  
 desdoblar nueva cantidad de racemato.

Las ventajas del procedimiento según la inven-  
 ción se ilustran a continuación con el desdoblamiento del  
 15 racemato de ( $\pm$ )-norefedrina (NE), técnicamente importante.  
 El antípoda dextrógiro (+)-norefedrina ((+)-NE; fórmula  
 IV) no utilizable farmacéuticamente, es transpuesto de mo-  
 do conocido (véase página 3) en (-)- $\psi$ -norefedrina (fórmu-  
 20 la V, (-)- $\psi$ -NE).



Por reacción con anhídrido de ácido maleico se  
 obtiene a partir de ella, con gran rendimiento, el corres-  
 30 pondiente aminoácido (fórmula VI, (+)- $\psi$ -NEMA).



10

15

Ya al agitar este ácido con (+)-norefedrina en un disolvente se separa por precipitación la sal de (-)-NE del (+)- $\psi$ -NEMA difícilmente soluble. La descomposición ácida o alcalina de la sal obtenida proporciona (-)-norefedrina así como (+)- $\psi$ -NEMA inalterado. Las pequeñas pérdidas de (+)- $\psi$ -NEMA se pueden compensar de un modo sencillo por la sucesión de reacciones antes descrita, partiendo de la (+)-norefedrina resultante asimismo de las aguas madres en el desdoblamiento de racemato.

20

25

30

Por el contrario, en el caso de emplearse los derivados de ácido succínico o de ácido ftálico análogos a la fórmula VI, el desdoblamiento del racemato de (+)-norefedrina transcurre sólo muy insatisfactoriamente. Los rendimientos y la capacidad de cristalización de las sales diastereoisómeras son malos, y además, como componente difícilmente soluble en la formación de sal, se separa primero por precipitación la forma (+)-NE indeseada. Es sorprendente que por el paso de un ácido dicarboxílico saturado o aromático a un ácido dicarboxílico insaturado, los aminoácidos preparados a partir de él y del antípoda óptico, sin valor, de una amina de la fórmula III se formen las sales diastereoisómeras de bases ópticamente activas, que poseen de un modo óptimo las propiedades de solubilidad y de

1 cristalización deseadas para un desdoblamiento de racema-  
tos. Además de ello es sorprendente que en el caso de sa-  
les de los aminoácidos, cuyas bases en las que están basa-  
das poseen más de un centro de asimetría, las diferencias  
5 de solubilidad pueden ser aumentadas aún más si antes de  
la preparación del aminoácido se realiza una inversión de  
configuración en uno de estos centros (por ejemplo, conver-  
sión de norefedrina en la correspondiente pseudoforma).

Otra ventaja consiste en la sencilla recuperación  
10 de los aminoácidos empleados, después del desdoblamiento  
de los racematos.

Ejemplo 1

(-)-Norefedrina

250 g de (+)-norefedrina se agitan con 206 g de  
15 monoamida de ácido (+)- $\psi$ -N-(1-metil-2-fenil-2-hidroxietil)-  
-maleico (abreviatura: (+)- $\psi$ -NEMA) en 2,28 litros de me-  
tiletiletona durante 6 horas a una temperatura interna de  
10 - 12°C. Después se filtra con succión la sal (+)- $\psi$ -NE-  
MA de (-)-norefedrina precipitada. Después de lavar con  
20 acetona, se seca en vacío a 60°C.

Rendimiento: 309,8 g = 93,6% de la teoría; p.f.  
148 - 150°C.

$[\alpha]_D^{20}$  (2,5% en etanol al 96 por ciento): -63,4°.

300 g de esta sal se suspenden en 250 ml de agua  
25 y se mezclan con 68 ml de lejía de sosa al 45 por ciento.  
Se extrae por agitación una vez con 450 ml y seis veces ca-  
da vez con 150 ml de cloroformo. Los extractos en clorofo $r$   
mo reunidos se secan con carbonato potásico, y el disolven-  
te se separa por destilación a presión reducida. El resi-  
30 duo se disuelve en 450 ml de tolueno, después del enfria-

1 miento se inocula o siembra con (+)-norefedrina base y se  
pone durante 12 horas en agua a 10°C, precipitando una pe-  
queña cantidad de (+)-norefedrina inalterada (10,5 g des-  
pués de secado). El filtrado toluénico se separa por desti-  
5 lación en vacío. El residuo que cristaliza al enfriar cons-  
ta de (-)-norefedrina pura.

Rendimiento: 98,9 g = 87% de la teoría; p. f.  
49 - 51°C.

$[\alpha]_D^{20}$  (5% en etanol): -13,84°.

10

Recuperación de (+)- $\psi$ -NEMA.

15

La fase acuosa separada al extraer la (-)-norefe-  
drina se mezcla, con enfriamiento, con 750 ml de agua y  
204 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría durante  
algunas horas más con agua, se filtra con succión, se lava  
con agua y se seca a 60°C en vacío.

Rendimiento: 176 g = 94% de la teoría; p. f.  
149 - 151°C.

$[\alpha]_D^{20}$  (2,5% en etanol al 96 por ciento): +17,2°.

(+)-Norefedrina

20

El filtrado acetónico obtenido en el desdobra-  
miento de racemato de (+)-norefedrina se acidifica con áci-  
do sulfúrico concentrado, con enfriamiento. El sulfato de  
(+)-norefedrina bruto precipitado se filtra con succión y  
se seca a 80°C.

25

Rendimiento bruto: 168 g.

156,5 g de este sulfato se agitan en 313 ml de  
agua, se alcalinizan con 80 ml de lejía de sosa al 45 por  
ciento, y se extraen seis veces por agitación con clorofo-  
mo. Después de secar y separar por destilación los extrac-  
tos reunidos, se disuelven en 470 ml de tolueno, se inocu-

30

1 -la y siembra con (+)-norefedrina y se deja en reposo durante 12 horas a 10°C. Se filtra con succión la base (+)-norefedrina precipitada (24,6 g) y el tolueno se separa por destilación a presión reducida.

5 Rendimiento: 95,2 g = 80,5% de la teoría; p. f. 48 - 50°C.

$[\alpha]_D^{20}$  (5% en etanol): +13,55°.

Ejemplo 2

(-)-Norefedrina

10 10 g de (+)-norefedrina se agitan conjuntamente con 16,5 g de monoamida de ácido (+)-N-(1-metil-2-fenil-2-hidroxietil)-maleico (abreviatura: (+)-NEMA) en 160 ml de metilisobutilcetona a 50°C durante 6 horas. Se deja en reposo durante la noche a 50°C, se filtra con succión, se lava con metilisobutilcetona y se seca a 60°C en vacío.

15 Rendimiento de sal de (-)-norefedrina de (+)-NEMA: 9,7 g = 73% de la teoría; p. f. 156 - 166°C.

20 Los 9,7 g de la sal de (-)-norefedrina así obtenidos se suspenden en 75 ml de agua, se añaden 2,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 15 minutos más. La (+)-NEMA precipitada se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 60°C. Rendimiento: 5,7 g = 94,6% de la teoría.

25 Para el aislamiento de la (-)-norefedrina, el filtrado acuoso se concentra por evaporación en vacío, el residuo se agita con acetona, y el clorhidrato bruto se filtra con succión. Por recristalización en isopropanol se obtienen 3,3 g de clorhidrato de (-)-norefedrina. Rendimiento: 73,4% de la teoría; p. f. 166 - 171°C.

30

$[\alpha]_D^{20}$  (en agua, 5%): -32,3°.

1

Ejemplo 3(+)-Fenilisopropilamina

40 g de (+)-fenilisopropilamina y 36,9 g de (+)- $\psi$ -NEMA se agitan en 190 ml de acetona durante 10 horas. Se deja en reposo 15 horas más a 20°C y se filtra con succión la sal de (+)-fenilisopropilamina de (+)- $\psi$ -NEMA separada por cristalización. Rendimiento: 52,5 g = 92,2% de la teoría. P.f. 150°C.

5

$$[\alpha]_D^{20} \text{ (2,5\% en etanol): } -48,0^\circ.$$

10

50 g de esta sal se agitan durante 30 minutos conjuntamente con 30 ml de agua y 11,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se filtra con succión la (+)- $\psi$ -NEMA precipitada y se seca en vacío (35 g = 95,5% de la teoría). El filtrado acuoso se concentra en vacío, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa, y la amina ópticamente activa se separa por extracción por agitación (5 veces) con cloroformo. Después de separación del cloroformo por destilación, el residuo se disuelve en éter seco y la (+)-fenilisopropilamina se precipita con ácido clorhídrico isopropanólico. Se deja en reposo en un frigorífico durante 2 a 3 días y después se filtra con succión el clorhidrato. Rendimiento: 17,2 g = 76,2% de la teoría; p. f. del clorhidrato 149 - 151°C.

15

20

$$[\alpha]_D^{20} \text{ (5\% en agua): } +24,2^\circ \text{ (clorhidrato).}$$

25

Ejemplo 4(+)- y (-)- $\alpha$ -feniletilamina

30

100 g de  $\alpha$ -feniletilamina racémica y 102,8 g de (-)- $\psi$ -NEMA se agitan en 1 litro de acetona durante 7 horas a 20°C. Se deja en reposo durante la noche, se filtra con succión y se recristaliza en etanol. Rendimiento:

05128

1 113,9 g de sal = 74,5% de la teoría. P. f. 149 - 151°C.

$[\alpha]_D^{20}$  (2,5% en etanol): +52,81°.

5 63,3 g de esta sal se agitan durante 20 minutos con 390 ml de agua y 14,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se dejan en reposo durante algunas horas a 10°C, y se filtra con succión la (-)- $\psi$ -NEMA (43 g = 98% de la teoría).

10 El filtrado acuoso se concentra fuertemente, se mezcla con 50 ml de lejía de sosa al 32 por ciento, y se extrae cuatro veces por agitación con éter. Los extractos etéreos reunidos se secan con KOH, se separa el éter por destilación, y el residuo líquido se destila a 12 mm Hg. Se obtiene la (+)- $\alpha$ -feniletilamina con un rendimiento de 19,9 g (= 93,2% de la teoría); p. f. 68 - 70°C.

15  $[\alpha]_D^{20}$  (5% en benceno): +40,9°.

20 Para la preparación de (-)- $\alpha$ -feniletilamina se puede concentrar por evaporación el filtrado acetónico de la precipitación de la sal, y destilar el residuo. Se obtiene la amina levógira con un rendimiento de 88%. El poder rotatorio específico está entre 31° y 35°.

25 Se puede obtener (-)- $\alpha$ -feniletilamina ópticamente purísima  $[\alpha]_D^{20}$ : -40° por reacción de la (+)-base con (+)- $\psi$ -NEMA. Las proporciones cuantitativas, las condiciones experimentales y los rendimientos son como en la descripción anteriormente citada de la preparación de (+)- $\alpha$ -feniletilamina.

#### Ejemplo 5

(+)- y (-)-para-hidroxi-norefedrina.

30 Una mezcla de 100 g de (+)-para-hidroxi-norefedrina, 74,5 g de (+)- $\psi$ -NEMA y 1,05 litros de acetona se

1 agita durante 20 horas a 20 a 23°C y a continuación se de  
ja en reposo durante 48 horas más. Se filtra con succión  
y se seca en vacío a 60°C. Rendimiento: 86,8 g = 69,7% de  
la teoría. P. f. 98 - 104°C.

5  $[\alpha]_D^{20}$  (5% en etanol): -62,5°.

80 g de esta sal de (+)- $\psi$ -NEMA se agitan duran  
te aproximadamente 1 hora con 96 ml de NaOH 2n a tempera  
tura ambiente. Se deja en reposo durante la noche en el  
frigorífico, se filtra con succión, se lava con un poco  
10 de agua y se seca a 40°C en vacío. Rendimiento: 23,7 g =  
73,8% de la teoría.

Para la purificación adicional la (-)-para-hidro  
xi-norefedrina así obtenida puede ser recristalizada en  
isopropanol.

15 P. f. 164-167°C.  $[\alpha]_D^{20}$  (3,5% en HCl 1n): -40,94°.

La (+)-para-hidroxi-norefedrina puede ser obte  
nida a partir de las aguas madres acetónicas por adición  
de aproximadamente 70 g de (-)- $\psi$ -NEMA y reposo durante  
varios días (aproximadamente 3 días), precipitando el com  
20 puesto de norefedrina en forma de la sal de (-)- $\psi$ -NEMA.  
Esta sal puede luego ser descompuesta de modo habitual.

Si se hace reaccionar (+)-para-hidroxi-norefe  
drina con (-)- $\psi$ -NEMA, como se ha indicado al principio,  
se obtiene directamente la forma (+) pura.

25 Ejemplo 6

(+)- y (-)-para-hidroxi-norefedrina

Una mezcla de 100 g de (+)-para-hidroxi-norefe  
drina, 149 g de (-)-NEMA y 1,25 litros de alcohol etílico  
absoluto se agita durante ocho horas a 20°C y se deja en  
30 reposo durante 16 horas más. Se filtra con succión la sal

1 de (-)-NEMA de (-)-para-hidroxi-norefedrina separada por  
cristalización, y para la purificación, se hierve con 550  
ml de isopropanol. Después del enfriamiento se filtra con  
succión y se seca en vacío a 60°C. Rendimiento: 94,3 g =  
5 75,7% de la teoría. P. f.: 163 - 165°C.

$$[\alpha]_D^{20} \text{ (1\% en etanol absoluto): } +4,1^{\circ}.$$

Obtención de la (-)-base

La base libre se obtiene a partir de esta sal,  
de modo análogo al del ejemplo 5. Rendimiento: 72,0%. P.f.  
10 162 - 166°C.

$$[\alpha]_D^{20} \text{ (2\% en etanol absoluto): } -17,5^{\circ}$$

$$[\alpha]_D^{20} \text{ (3,5\% en HCl 1n): } -40,7^{\circ}.$$

Obtención de la (+)-base

El filtrado etanólico del desdoblamiento de ra-  
15 cemato se concentra por evaporación en vacío, y el residuo  
se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 127,5 g de  
sal bruta de (-)-NEMA de (+)-para-hidroxi-norefedrina.  
Por agitación con 152 ml de NaOH 2n y seguidamente reposo  
en el frigorífico durante doce horas se separa de ello la  
20 (+)-base. Se filtra con succión y se recristaliza en iso-  
propanol. Rendimiento: 60,4%; p. f. 163 - 166°C.

$$[\alpha]_D^{20} \text{ (2\% en etanol absoluto): } +17,35^{\circ}.$$

25

30

1

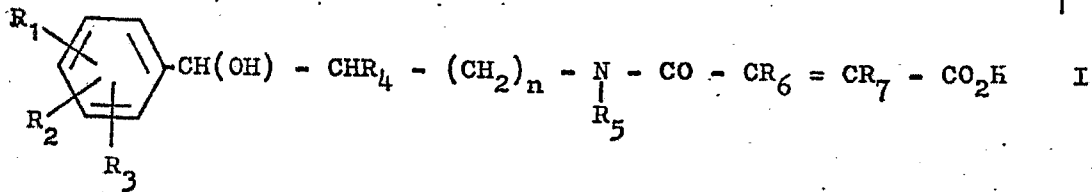
REIVINDICACIONES

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 preparación de bases ópticamente activas con ayuda de semiamidas de ácidos dicarboxílicos, caracterizado porque las bases racémicas se hacen reaccionar con una semiamida ópticamente activa de un ácido dicarboxílico alifático insaturado de la fórmula general



20

siendo en la fórmula I  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  iguales o diferentes y significando hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, o significando dos de estos radicales conjuntamente un grupo metilendioxi,  $\text{R}_4$  es hidrógeno o un grupo metilo, los radicales  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, y  $n$  es 0 ó 1, y eventualmente después del fraccionamiento, al menos una fracción de sal ópticamente homogénea se descompone en la correspondiente base ópticamente activa y en la semiamida empleada.

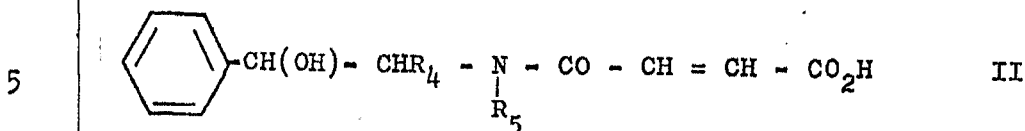
25

30

05128

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

1 - caracterizado porque la reacción se realiza con semiamidas  
de la fórmula general



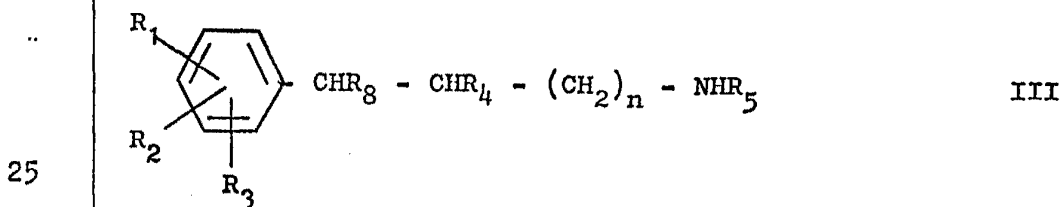
en que  $R_4$  es hidrógeno o un grupo metilo y  $R_5$  es hidróge-  
no o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,  
caracterizado porque en la fórmula II  $R_4$  y  $R_5$  son hidróge-  
no.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,  
caracterizado porque en la fórmula II  $R_4$  es un grupo meti-  
lo y  $R_5$  es hidrógeno.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,  
caracterizado porque se emplea la semiamida de ácido malei-  
co de la (+)-pseudonorefedrina o de la (-)-pseudonorefedri-  
na.

20 6ª.- Procedimiento según una o varias de las rei-  
vindicaciones precedentes, caracterizado porque como bases  
racémicas se emplean aminas de la fórmula general



en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan  
hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un gru-  
po metilo o un grupo metoxi, o dos de estos radicales sig-  
nifican conjuntamente un grupo metilendioxi,  $R_4$  es hidróge-  
no

30

1 no o un grupo metilo,  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alcoholilo  
con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_8$  es hidrógeno o un grupo hi  
droxi, y n es 0 ó 1.

5 7ª.- Procedimiento según una o varias de las rei  
vindicações precedentes, caracterizado porque se emplean  
aminas racémicas de la fórmula III, en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$   
significan hidrógeno,  $R_8$  es hidrógeno o un grupo hidroxí,  
 $R_4$  es un grupo metilo y  $n = 0$ .

10 8ª.- Procedimiento según una o varias de las rei  
vindicações precedentes, caracterizado porque se emplean  
aminas racémicas de la fórmula III en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$   
significan hidrógeno,  $R_8$  es un grupo hidroxí,  $R_4$  es hidró-  
geno o un grupo metilo y  $n = 0$ .

15 9ª.- Procedimiento para la preparación de bases  
ópticamente activas.

Tal y como se ha descrito en la memoria que ante  
cede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de diecisiete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 15. DIC. 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.

25

05128

F C M