

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial
Se inscribe en el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



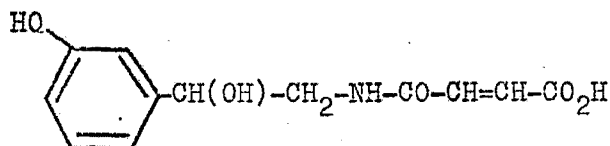
ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	10	AI
21	P	476031	
22	FECHA DE PRESENTACION	15-12-78	

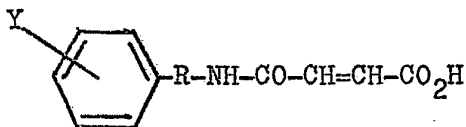
30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	52422/77 parcial		16-12-77		Gran Bretaña
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C		
54	TITULO DE LA INVENCION				
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SEMIAMIDAS DE ACIDOS DICARBOXILICOS ALIFATICOS NO SATURADOS"				
71	SOLICITANTE (S)				
	DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDANSTALT VORMALS ROESSLER PAT/Dr. Stm.El 7222 FU				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana				
72	INVENTOR (ES)				
	Dr. Karl Heinz Klingler, Dr. Klaus Thiemer y Dr. Fritz Stroman				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.468)				

1 En la memoria de patente británica 1 137 596, en el ejemplo 6, se describe la monoamida de ácido N-2-(3-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil-7-maleico de la fórmula



10 En la memoria de la patente británica 1 137 596 se indica como efecto farmacológico para tales compuestos un efecto sobre la circulación sanguínea, en especial un efecto favorable en el caso de baja tensión sanguínea.

15 Además. en la memoria de la patente británica 901 438 se indica que derivados de monoamida de ácido maleico de la fórmula general



20 en que Y es hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, y R representa un grupo etileno o propileno, que entre otras cosas puede estar también sustituido con radicales alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono y/o con un grupo hidroxilo, contrarrestan la segregación

25 de penicilina en el organismo. Algunos compuestos son también activos contra la gota o artritis, y eventualmente reducen el contenido de colessterina en la sangre.

30 La invención se refiere a los objetos definidos por las reivindicaciones de patente.

1

En el caso de que los radicales R_1 , R_2 ó R_3 sean átomos de halógeno, se trata de flúor, cloro o bromo, en especial de cloro. En el caso de que los radicales R_5 , R_6 ó R_7 sean grupos alcohilo, se trata en especial de grupos metilo o etilo.

5

10

Los compuestos según la invención son farmacodinámicamente activos y poseen, por ejemplo, un efecto antidepresivo. Además de ello, en el caso de las sales de los compuestos según la invención con fenilalcoholaminas, en especial con norefedrina, para-hidroxinorefedrina y otros derivados de norefedrina, se observan efectos circulatorios (tales como por ejemplo elevación de la presión sanguínea y efectos inótrupos positivos) mantenidos durante un tiempo llamativamente largo, así como una elevación de la circulación sanguínea renal y una actividad diurética.

15

20

Como sales entran en consideración las sales fisiológicamente compatibles con metales tales como potasio, sodio, litio, magnesio, calcio, o con amoníaco, o con aminas o compuestos orgánicos que contienen uno o varios átomos de nitrógeno básicos.

25

Ejemplos de tales aminas o compuestos orgánicos básicos son

a) alcoholaminas alifáticas primarias, secundarias o terciarias con radicales alcohilo de 1 - 6 átomos de carbono (triethylamina, diethylamina), alcoholendiaminas con 2 a 6 átomos de carbono (etilendiamina, propilendiamina), alcanolaminas primarias, secundarias o terciarias con radicales alcoholeno de 2 - 6 átomos de carbono (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina),

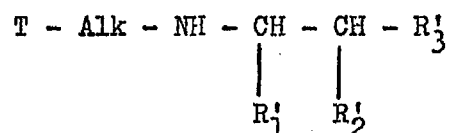
30

b) β -fenil-alcoholaminas con 1 - 4 átomos de carbono en

07128

1 el radical alcoholilo y β -fenil-alcanolaminas con 1 - 4
átomos de carbono en el radical alcoholilo, pudiendo es-
tar sustituido el radical fenilo, por ejemplo, con gru-
5 pos alcoholilo con 1 - 5 átomos de carbono, grupos alco-
xi con 1 - 5 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos
hidroximetilo o átomos de halógeno (flúor, cloro, bro-
mo), y cuyos grupos amino estan también sustituidos con
radicales alcoholilo con 1 - 6 átomos de carbono, radica-
les fenil-alcoholilo con 1 - 4 átomos de carbono en la
10 porción alcoholilo (que pueden contener también en el nú-
cleo fenilico grupos alcoholilo con 1 - 5 átomos de car-
bono, grupos alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono o gru-
pos hidroxilo) o radicales alcoholilo con 1 - 5 átomos de
15 carbono o alquenilo con 2 - 5 átomos de carbono que es-
tan sustituidos con un radical heterocíclico (por ejem-
plo, radical tienilo o piridilo), y que además en la
porción alcoholilo o alquenilo pueden contener también un
grupo oxo o un grupo hidroxilo. Son ejemplos: norefedri-
na, anfetamina, orto-, para- o meta-hidroxinorefedrina,
20 3,4-dihidroxi- o 3,5-dihidroxi-norefedrina, β -(2-hi-
droxi-1-metil-fenetilamino)-3-metoxi-propiofenona,
c) difenil-alcoholaminas con 2 a 6 átomos de carbono en la
porción alcoholilo, cuyo grupo amino está sustituido con
radicales alcoholilo rectos o ramificados con 1-5 átomos
25 de carbono o con grupos fenil-alcoholilo con 1 - 4 átomos
de carbono en la porción alcoholilo (por ejemplo, grupo
fenetilo, grupo fenilisopropilo). Ejemplos de ellas son:
N-(1-metil-fenetil)-3,3-difenilpropilamina,
d) 1-ariloxi-propanol-(2)-aminas, cuyo grupo amino puede
30 estar sustituido con grupos alcoholilo con 1 - 6 átomos de

- 1 carbono, grupos fenil-alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono en la porción alcohilo (por ejemplo grupo fenetilo, grupo fenilisopropilo), o grupos alcohólicos con
- 5 2 - 6 átomos de carbono sustituidos con radicales heterocíclicos (por ejemplo, con un radical piridilo, tienilo o teofilinilo o teobrominilo), y cuyo radical arilo (que también puede estar sustituido) es un radical fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, o un sistema de anillo heteroaromático monocíclico, dicíclico o tricíclico (ejemplos como se indican seguidamente, en f). En especial el
- 10 radical arilo es un radical α -naftilo, un radical fenilo, un radical orto-aliloxifenilo, un radical para-aliloxifenilo, un radical indolilo-(4), un radical 2-metilindolilo-(4) o un radical 2,3-dimetilindolilo-(4),
- 15 e) alcaloides con uno o varios átomos de nitrógeno básicos, tales como por ejemplo atropina, hiosciamina, escopolamina, codeína, ajmalina, esparteína,
- f) derivados de xantina sustituidos con radicales básicos, en especial derivados de teofilina y de teobromina de la
- 20 fórmula general



- 25 en que T significa un radical dialcoholixantinilo, Alk significa un grupo alcohileno recto o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono, R'_1 significa hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, R'_2 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R'_3 significa un radical fenilo, eventualmente sustituido con grupos hidroxilo

1 (en especial una o dos veces), grupos alcohilo con 1 - 5
átomos de carbono; grupos alcoxi con 1 - 5 átomos de car-
bono, grupos hidroximetilo o el grupo metilendioxi, o
un radical ariloximetilo, entrando en consideración co-
5 mo radical arilo el radical naftilo, el radical tetra-
hidronaftilo o un sistema de anillo heteroaromático mo-
no-, di- o tricíclico, que eventualmente puede estar sus-
tituido también una a tres veces con grupos alcohilo, al-
coxi, alquenilo o alqueniloxi inferiores o con átomos de
10 halógeno. Ejemplos del sistema de anillo heteroaromáti-
co son: indol, isoindol, bencimidazol, quinoleína, di-
hidroquinoleína, tetrahydroquinoleína, isoquinoleína,
pirazol, tiazol; metilindol, metilisoindol, metilbenci-
midazol, metilquinoleína, metildihidroquinoleína, metil-
15 tetrahydroquinoleína, metilisoquinoleína, metilpirazol,
metiltiazol, dimetilindol, dimetilquinoleína, dimetiliso-
quinoleína, dimetilbencimidazol (el grupo o los grupos
metilo, en el caso de radicales bicíclicos, se encuentran
preferentemente en el anillo que contiene el heteroát-
20 mo).

Efectos especialmente favorables los tienen las
sales en las que el componente básico posee la fórmula II
y los símbolos $R_1 - R_5$ y n tienen los significados indica-
dos en la reivindicación 1ª. Ejemplos de ellos son norefedrina,
25 para-hidroxinorefedrina, meta-hidroxi-norefedrina,
3,4-dihidroxi-norefedrina, noradrenalina, efedrina, 3,4-
-dihidroxi-efedrina.

La preparación de los compuestos según la inven-
ción se realiza por reacción de un compuesto de la fórmula

1 II con un compuesto de la fórmula III, con o sin disolven-
te, a temperaturas entre 0 y 200°C, en especial de 15 - 150
20. Como disolvente o medio de suspensión entran en consi-
deración: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, to-
5 lueno, xileno, hidrocarburos alcohólicos halogenados, tales
como cloroformo, cloruro de metileno, éteres acíclicos o cí-
clicos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter,
diisopropiléter, alcoholes tales como etanol, isopropanol,
butanol, piridina, tetrametilurea, dimetilformamida, dime-
10 tilsulfóxido, N-metilpirrolidona.

A veces es ventajoso emplear en exceso el compo-
nente III de la reacción (en especial en el caso de que X
sea un grupo alcoxi). Eventualmente es favorable la adi-
ción de agentes de condensación, tales como dicitclohexil-
15 carbodiimida, tetraetilpirofosfito, 5-(3'-sulfonfenil)-etil
isooxazol, bis-alcoholamidas de ácido sulfuroso (por ejem-
plo $\text{SO}_2/\text{N}(\text{CH}_3)_2$) o N,N'-carbonil-diimidazol (en caso de
que X = OH), o la adición de sustancias básicas (aminas
terciarias, carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos
20 de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos, car-
bonatos de metales alcalinotérreos, hidróxidos de metales
alcalinos, etc.). El componente amínico II puede ser em-
pleado también en forma de una sal por adición de ácido;
en este caso, la mayoría de las veces es necesaria la adi-
25 ción de sustancias básicas fijadoras de ácidos. En el caso
de que X del compuesto III sea un átomo de halógeno, se
trata de cloro, bromo o yodo, de preferencia cloro o bromo.
Si X del compuesto III es un grupo ariloxi, se trata por
ejemplo de un grupo fenoxi, pudiendo el radical fenilo es-
30 tar también sustituido con radicales alcohilo inferiores,

1 radicales alcoxi inferiores, átomos de halógeno (cloro, flúor, bromo), grupos nitro o grupos ciano.

5 Grupos hidroxí existentes en los compuestos de partida II, en especial grupos hidroxí fenólicos (caso en que R_1 , R_2 y/o $R_3 = OH$), así como el grupo carboxi del compuesto III, pueden contener grupos protectores conocidos y habituales. En este caso se trata de radicales, que son fácilmente separables por hidrólisis y que eventualmente son separados ya durante la reacción. En el caso de que ta-
10 les grupos protectores no sean separados durante la reacción del procedimiento, se realiza una separación después de la reacción. Con frecuencia los compuestos de partida contienen ya tales grupos protectores, por causa de su preparación.

15 En el caso de estos grupos protectores se trata por ejemplo de grupos acilo fácilmente separables por solvólisis. Los grupos protectores separables por solvólisis son separados, por ejemplo, por saponificación con ácidos diluidos o mediante sustancias básicas (carbonato potásico, carbonato sódico, soluciones acuosas de álcalis, solu-
20 ciones alcohólicas de álcalis, amoníaco) a temperaturas entre 10 y 150°C, en especial de 20 - 100°C.

25 Ejemplos de radicales separables por hidrólisis son: radical trifluoroacetilo, radical ftalilo, radical tritilo, radical para-toluenosulfonilo, y similares, así como radicales alcanóilo inferiores, tales como radical acetilo, radical formilo, radical ter-butylcarboxi y similares.

30 La preparación de las sales se realiza por reunión de los ácidos de la fórmula I con las aminas corres-

1 pondientes en un disolvente usual (alcoholes alifáticos inferiores, cetonas alifáticas inferiores, ésteres de ácidos alifáticos inferiores con alcoholes inferiores) a temperaturas entre 15 y 100°C, en especial de 20 - 60°C.

5 Por lo general los componentes se emplean en cantidades equivalentes. En el caso de las sales metálicas, como componente básico se emplea, por ejemplo, el hidróxido o el carbonato del metal correspondiente.

10 Para el desdoblamiento de racematos se pueden hacer reaccionar entre sí cantidades equivalentes o no equivalentes de la semiamida ópticamente activa (0,4 - 1,2 moles, de preferencia 0,5 - 1,0 moles de semiamida por 1 mol de base) y de base, en un disolvente, a temperaturas entre 0 - 100°C, por ejemplo de 10 - 40°C, preferentemente de 15 - 30°C. La reacción se puede realizar con o sin agitación. Eventualmente es conveniente un enfriamiento lento durante la cristalización. Puede ser recomendable la inoculación o siembra con la sal diastereoisómera deseada, preparada previamente a partir de componentes puros. Como 20 en el caso de otros procedimientos de desdoblamiento de racematos, los disolventes o las mezclas de disolventes a utilizar pueden ser hechos variar en una amplia gama. Por ejemplo, como disolventes entran en consideración alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona; 25 ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; amidas, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; éteres, tales como dietiléter y dioxano; agua, en especial en mezclas con disolventes orgánicos.

30
07128

La cantidad de disolvente, referida a la suma de

1 las cantidades de ácido y de base utilizadas, es por lo general de dos a veinte veces; el margen preferido es de alrededor de tres a ocho veces.

5 Para la reacción con las semiamidas, las aminas pueden eventualmente ser también empleadas como las correspondientes sales con ácidos, de preferencia ácidos débiles (por ejemplo, acetatos). Eventualmente en tal caso se emplea también la semiamida (amidoácido) como sal metálica (por ejemplo sal de un metal alcalino).

10 Por regla general, en la reacción de la semiamida I con la base precipita inmediatamente una forma diastereoisómera pura, mientras que la otra permanece en solución. Sin embargo si la forma diastereoisómera a precipitar de un modo u otro está fuertemente impurificada por la otra
15 forma, la preparación a estado puro de aquélla se realiza por cristalización fraccionada, del modo habitual para ello.

20 Los diastereoisómeros obtenidos pueden ser descompuestos de un modo más fácil con empleo de un álcali (por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o de potasio), de 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 amoníaco o hidróxido sódico) y, en el caso de que la base no precipite, se extrae
25 con un disolvente no compatible o no miscible con agua, tal como cloroformo, cloruro de metileno, benceno o éter, pudiéndose aislar a partir de la fase orgánica la forma ópticamente activa con gran pureza. Las aguas madres, de

1 las que se había separado el diastereoisómero difícilmente
soluble, por lo general son evaporadas por destilación, y
el residuo se recoge en un disolvente del que se separa en
forma insoluble la (+)-base residual (por ejemplo hidrocar-
5 buros aromáticos tales como tolueno, xileno, benceno). Al
cabo de algunas horas se separa la (+)-base, y el filtrado
se concentra por evaporación, quedando como residuo el otro
antípoda de la base.

10 Después la fase acuosa, de la que se había extraí-
do la base ópticamente activa, se acidifica con un ácido
mineral (HCl, H₂SO₄), precipitando el aminoácido. Los ami-
doácidos así recuperados pueden ser empleados de nuevo pa-
ra el desdoblamiento de racematos, la mayoría de las veces
sin purificación adicional.

15 Si las sales obtenidas en el desdoblamiento del
racemato se descomponen con ácidos (ácidos minerales, ta-
les como HCl, H₂SO₄) precipita primero el aminoácido. El
filtrado se alcaliniza, directamente o después de concen-
tración, y la base ópticamente activa se extrae por medio
20 de un disolvente (hidrocarburos halogenados alifáticos in-
feriores, tal como cloroformo, o dialcohiléteres alifáti-
cos inferiores, tal como dietiléter).

25 En lo que sigue se describe, a título de ejemplo,
el desdoblamiento de racemato de (+)-para-hidroxinorefedri-
na:

una mezcla de 100 g de (+)-para-hidroxi-norefedrina, 149 g
de (-)-NEMA (véase ejemplo 2) y 1,25 litros de alcohol etí-
lico absoluto se agita durante ocho horas a 20°C y se deja
30 en reposo durante 16 horas más. Se filtra con succión la

1

sal de (-)-NEMA de (-)-para-hidroxi-norefedrina, separada por cristalización, y para la purificación se extrae por ebullición con 550 ml de isopropanol. Después del enfriamiento se filtra con succión y se seca en vacío a 60°C.

5

Rendimiento: 94,3 g = 75,7 % de la teoría. P.f.: 163 - 165°C.

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

Obtención de (-)-para-hidroxi-norefedrina

10

94 g de esta sal se agitan durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente con 96 ml de NaOH 2n. Se deja reposar durante la noche en el frigorífico, se filtra con succión, se lava posteriormente con un poco de agua y se seca en vacío a 40°C.

Rendimiento: 72,0 %. P.f.: 162 - 166°C.

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

15

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

Obtención de (+)-para-hidroxi-norefedrina

20

El filtrado etanólico del desdoblamiento del racemato se concentra por evaporación en vacío y el residuo se recrystaliza 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 a continuación reposo durante doce horas en frigorífico se separa a partir de ella la (+)-base. Se filtra con succión y se recrystaliza en isopropanol.

25

Rendimiento: 60,4 %. P.f.: 163 - 166°C

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

30

Las sales de las sustancias finales se pueden transformar de nuevo en los compuestos I de modo conocido de por sí, por ejemplo con ácidos fuertes (por ejemplo ácidos minerales inorgánicos) o con cambiadores de iones.

1 En el marco de la presente invención, dentro de
los compuestos de la fórmula general I se entienden tam-
bién los posibles compuestos estereoisómeros y ópticamen-
te activos, y las mezclas de ellos, en especial los racema-
5 tos. Las mezclas de diastereoisómeros pueden ser separadas
de modo conocido, por ejemplo por cristalización fracciona-
da. Los compuestos ópticamente activos pueden ser obteni-
dos por los métodos habituales, por ejemplo por recrista-
lización de sales de los ácidos racémicos de la fórmula I
10 con bases ópticamente activas, o eventualmente por empleo
en la síntesis de compuestos de partida ópticamente acti-
vos. También los compuestos básicos orgánicos que entran
en consideración para la formación de sales, pueden pre-
sentarse como formas ópticamente activas puras, como race-
15 matos o como diastereoisómeros.

Los compuestos según la invención son adecuados pa-
ra la preparación de composiciones farmacéuticas. Las com-
posiciones farmacéuticas o los medicamentos pueden conte-
ner uno o varios de los compuestos según la invención, o
20 también mezclas de los mismos con otras sustancias farma-
céuticamente activas. Para la producción de los preparados
farmacéuticos pueden ser empleados los excipientes y las
sustancias auxiliares farmacéuticas habituales. Los medi-
camentos pueden ser administrados por vía enteral, paren-
25 teral, oral o perlingual. Por ejemplo se puede realizar
la administración en forma de tabletas, cápsulas, píldo-
ras, grageas, supositorios o líquidos. Como líquidos en-
tran en consideración, por ejemplo: soluciones o suspen-
siones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspen-
siones inyectables oleosas o acuosas.

30

07128

1 Los ácidos libres de la fórmula general I cons-
tituyen además valiosos reactivos para el desdoblamiento
de racematos de bases racémicas, y por lo tanto tienen es-
pecial importancia para la preparación de sustancias acti-
5 vas farmacéuticas, ópticamente activas.

Ejemplo 1

Monoamida de ácido (+)- ψ -N-(1-metil-2-fenil-2-
-hidroxietil)-maleico (abreviatura: (+)- ψ -NEMA)

10 Se disuelven 165,4 g de anhídrido de ácido malei-
co en 1250 ml de tolueno caliente. A ello se añade rápida-
mente, gota a gota y con agitación, una solución caliente
a 50°C de 255 g de (-)- ψ -norefedrina en 1250 ml de tolu-
eno, y a continuación se agita durante una hora más a una
temperatura interna de 80°C. A continuación se deja enfriar
15 a temperatura ambiente, se filtra con succión el amidoácido
separado por cristalización, y se seca a 60°C en vacío.

Rendimiento: 419,9 g (= 99,9 % de la teoría)

Después de recristalización, el producto de reacción fun-
de a 152 - 155°C.

20 $[\alpha]_D^{20}$ (2,5 % en etanol al 96 por ciento): +17,64°

Sal de (-)-norefedrina

25 25 g de (-)-norefedrina y 41,2 g de (+)- ψ -NEMA se disuel-
ven en caliente en 200 ml de acetona. Al enfriar se separa
la sal por cristalización. Rendimiento: 64,5 g = 97,6 % de
la teoría.

P.f.: 149 - 151°C

$[\alpha]_D^{20}$ (2,5 % en etanol): -64,4°

Ejemplo 2

30 Monoamida de ácido (-)-N-(1-metil-2-fenil-2-hidro-
xietil)-maleico (abreviatura: (-)-NEMA)

7

16,3 g de anhídrido de ácido maleico se disuelven en 300 ml de tolueno. A esta solución se añade gota a gota y con agitación una solución caliente a 50°C de 25,0 g de (-)-norefedrina en 50 ml de tolueno. Se agita durante 1 hora más a esta temperatura, se deja enfriar y se filtra con succión. Para la purificación se puede recristalizar en acetato de etilo.

Rendimiento: 32,6 g = 79 % de la teoría

P.f.: 155 - 158°C

10

$[\alpha]_D^{20}$ (5 % en etanol): -7,69°.

Sal de (-)-efedrina

20,6 g de (-)-efedrina y 31 g de (-)-NEMA se disuelven en 155 ml de acetona. Se mezcla con éter seco hasta que aparece una turbidez permanente. Se deja en reposo durante varios días a temperatura ambiente, después se filtra con succión y se seca en vacío.

15

Rendimiento: 37,5 g = 73 % de la teoría; p.f.: 118 - 122°C

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % en etanol al 96 por ciento): -39,5°.

Sal de (-)-norefedrina

20

25 g de (-)-norefedrina y 41,2 g de (-)-NEMA se disuelven en caliente en 200 ml de acetona. Se deja enfriar y se filtra con succión la sal cristalina. Rendimiento: 56,3 g = 85 % de la teoría. P.f.: 142 - 144°C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % en etanol): +7,39°.

25

Sal de (-)- ψ -norefedrina

34,5 g de (-)- ψ -norefedrina y 57 g de (-)-NEMA se disuelven en caliente en 460 ml de acetato de etilo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se filtra con succión y se seca. Rendimiento: 90,5 g = 98,4 % de la teoría.

30

P.f.: 153 - 155°C.

07128

1 $[\alpha]_D^{20}$ (1 % en etanol): 7,70°.

Sal de (-)-para-hidroxi-norefedrina

10 g de (-)-para-hidroxinorefedrina y 14,9 g de (-)-NEMA se agitan durante dos horas en 125 ml de isopropanol. Se deja en reposo durante 15 horas a 20°C, se filtra con succión y se seca a 50°C en vacío. Rendimiento:

23,5 g = 94,4 % de la teoría. P.f.: 162 - 164°C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % en etanol): +3,8°.

Esta sal puede ser obtenida también a partir de para-hidroxi-norefedrina racémica con aprovechamiento de las propiedades desdobladoras de racematos de la amida de ácido maleico, según el ejemplo 2:

una mezcla de 100 g de (+)-para-hidroxi-norefedrina, 149 g de (-)-NEMA y 1,25 litros de alcohol etílico absoluto se agita durante ocho horas a 20°C, y se deja en reposo durante 16 horas más. Se filtra con succión la sal de (-)-NEMA de (-)-para-hidroxi-norefedrina separada por cristalización, y para la purificación se extrae por ebullición con 550 ml de isopropanol. Después del enfriamiento se filtra con succión y se seca en vacío a 60°C.

Rendimiento: 94,3 g = 75,7 % de la teoría. P.f.: 163 - 165°C.

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

Ejemplo 3

25 Monoamida de ácido (-)- ψ -N-(1-metil-2-fenil-2-hidroxietil)-metil-maleico

Una mezcla de 14 g de anhídrido de ácido citracónico y 18,9 g de (-)- ψ -norefedrina se agita durante cinco horas a 40 - 50°C en 180 ml de dimetilformamida. Se deja enfriar, se mezcla con agitación con otros 18,9 g de (-)- ψ -norefedrina, la solución de reacción obtenida se filtra,

1 y el disolvente se separa por destilación en vacío. La sal
remanente se disuelve en agua fría, y después de la acidi-
ficación con ácido clorhídrico, se agita durante 1 hora. Se
filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío a
5 60°C. P.f.: 137 - 140°C.

$[\alpha]_D^{20}$ (2,5 % en etanol al 96 por ciento): -1,6°.

Ejemplo 4

Monoamida de ácido (+)-N-(1-metil-2-fenil-2-hidroxietil)-
-maleico (abreviatura: (+)-NEMA)

10 32,6 g de anhídrido de ácido maleico se disuelven
en 600 ml de tolueno, y a esta solución se añade, gota a go-
ta y con agitación, una solución caliente a 50°C de 50,0 g
de (+)-norefedrina en 100 ml de tolueno. Se agita durante
30 minutos más a esta temperatura. Se deja enfriar, se fil-
15 tra con succión, se seca y se recristaliza en acetato de etil-
lo. Rendimiento: 63,5 g = 77,0 % de la teoría. P.f.: 154 -
156°C

$[\alpha]_D^{20}$ (5 % en etanol): +7,8°.

Sal de (+)-norefedrina

20 50 g de (+)-norefedrina y 82,4 g de (+)-NEMA se
disuelven en caliente en 400 ml de isopropanol. Se filtra
y se deja enfriar lentamente a 5°C. La sal separada por
cristalización se filtra con succión y se seca en vacío a
60°C. Rendimiento: 118,3 g = 89,5 % de la teoría. P.f.:
25 141 - 143°C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % en etanol): -7,40°.

Sal de (+)- ψ -norefedrina

30 34,5 g de (+)- ψ -norefedrina y 57 g de (+)-NEMA
se disuelven en caliente en 460 ml de acetato de etilo. Des-
pués del enfriamiento a temperatura ambiente se filtra con
07128

1 succión y se seca. Rendimiento: 90,5 g = 98,4 % de la teoría. P.f.: 153 - 156°C

$[\alpha]_D^{20}$ (1 % en etanol): -7,70°.

Ejemplo 5

5 Monoamida de ácido (-)-N-(1-metil-2-para-hidroxifenil-2-hidroxietil)-maleico (abreviatura: (-)-p-hidroxi-NEMA)

10 50 g de (-)-para-hidroxi-norefedrina se agitan conjuntamente con 29,3 g de anhídrido de ácido maleico en 100 ml de dimetilformamida. Después de cesar una reacción débilmente exotérmica, se calienta a 80°C y se mantiene aún durante una hora más a esta temperatura. Se mezcla con 100 ml de agua, se agita durante una hora más, al día siguiente se filtra con succión y se seca en vacío.

Rendimiento: 76,1 g = 96 % de la teoría. P.f.: 146 - 148°C.

15 Para la purificación, a continuación se agita con isopropanol frío, se filtra con succión y se seca.

P.f.: 150 - 152°C. $[\alpha]_D^{20}$ (2 % en etanol al 96 por ciento): -13,05°

Ejemplo 6

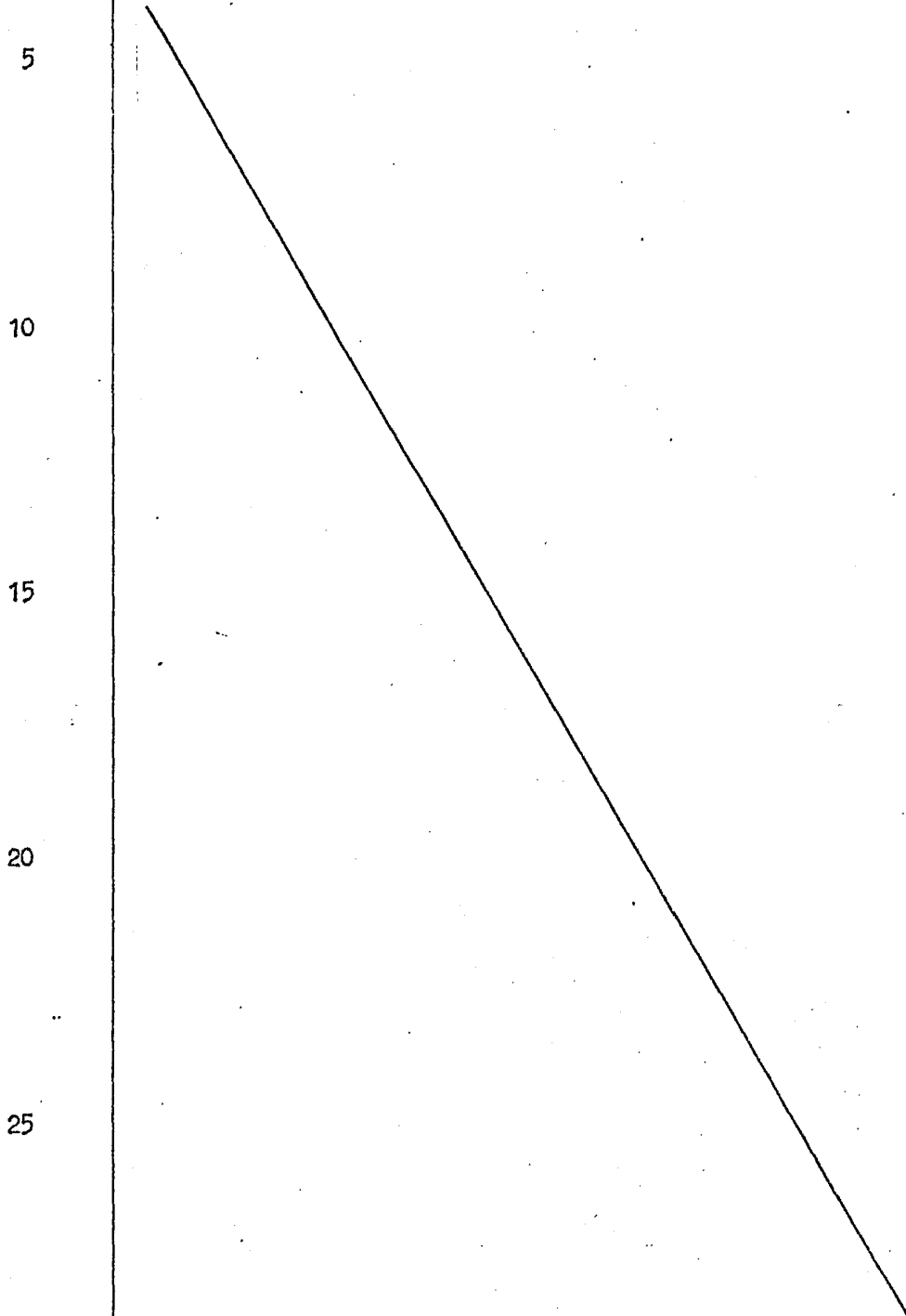
20 Monoamida de ácido (-)-N-(1-metil-2-para-hidroxifenil-2-hidroxietil)-maleico (abreviatura: (+)-p-hidroxi-NEMA)

25 100 g de (+)-para-hidroxi-norefedrina se agitan con 60,8 g de anhídrido de ácido maleico en 150 ml de dimetilformamida. Después de cesar una reacción débilmente exotérmica, se calienta a 80°C y se mantiene durante una hora más a esta temperatura. Se mezcla con 100 ml de agua, se agita durante una hora más, al día siguiente se filtra con succión y se seca en vacío.

30 Rendimiento: 120 g de (+)-p-hidroxi-NEMA pura. P.f.: 151 - 153°C.

i $[\alpha]_D^{20}$ (2 % en etanol al 96 por.ciento): +12,9°

En lugar de dimetilformamida, como disolvente se puede emplear también isopropanol.

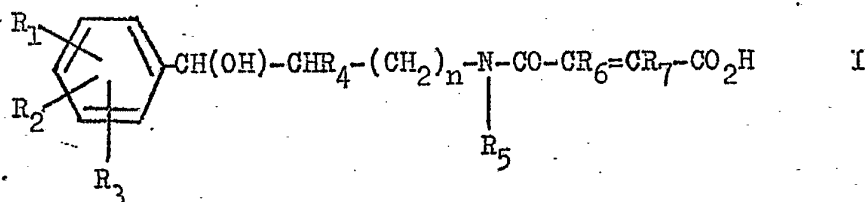


30
07128

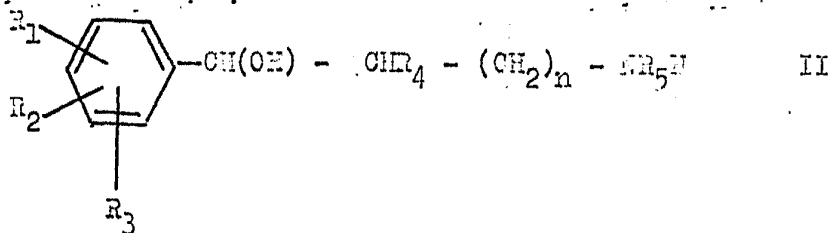
REIVINDICACIONES

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:

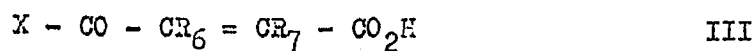
1.ª.- Procedimiento para la preparación de semiamidas de ácidos dicarboxílicos alifáticos no saturados de la fórmula general



en que R₁, R₂ y R₃ 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, R₄ es hidrógeno o un grupo metilo, los radicales R₅, R₆ y R₇, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, y n es 0 ó 1, y de sus sales, estando excluida en el caso de los ácidos libres la monoamida de ácido N- $\left[2-(3\text{-hidroxifenil})-2\text{-hidroxietil}\right]$ -maleico, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



10
15

teniendo en ambas fórmulas los radicales $R_1 - R_7$ los significados indicados, y pudiendo también estar protegidos los grupos oxo así como el grupo carboxi existentes en el compuesto III, y siendo X un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un radical cianometoxi, un radical carboximetoxi o un grupo ariloxi, o X forma con el grupo carboxi libre un anillo de anhídrido de ácido de 5 miembros.

20

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en sus sales, por reacción con aminas o con derivados metálicos básicos.

3a.- Procedimiento para la preparación de semiamidas de ácidos dicarboxílicos alifáticos no saturados.

25

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

1

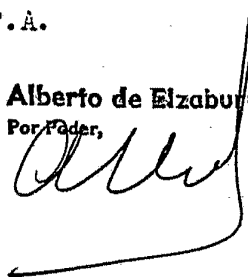
Esta Memoria consta de VEINTIUNA hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24.ENE.1979

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30