

PATENTE DE INVENCION



OZ.331.

3 00822

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenilalcanolamínicos".

*Solicitante:*

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en St.Peter 224, Linz/  
Donau, Austria.

Procedimiento para la obtención de nuevos  
derivados fenilalcanolamínicos.

Es conocido que el 1-(3,4'-hidroxifenilo)  
-2-amino-etanol-(1) (noradrenalina) y sus derivados,  
5. tal como por ejemplo su derivado N-metílico (adrenali



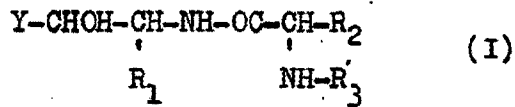
300822

na) así como el 1-(3', 5', -dihidroxifenilo)-2- aminoetanol-(1), poseen un destacado efecto sobre la presión sanguínea, pero que solo es de duración muy breve. Si con estos materiales se ha de lograr un efecto de duración más larga, tal y como es el caso, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con presión sanguínea demasiado baja, entonces esto solo podría ser logrado a través de una infusión, lo que en la practica es imposible en la mayoría de los casos.

5.

10.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora en los nuevos compuestos de la fórmula I:



15.

Donde Y significa un núcleo fenílico que en la posición 2 y 5 ó 3 y 5 lleva dos sustituyentes del grupo alcoxi ó hidroxilo o en la posición 3 un grupo hidroxílico, R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno, un resto alquílico en caso dado ramificado, con 1-4 átomos de carbono, un resto bencílico o pexibencílico, R<sub>3</sub> un átomo de hidrógeno o un resto glicílico, y sus sales, unos compuestos cuyo efecto aumentador de la presión sanguínea dura unas 100 veces más que el de las sustancias arriba indicadas, lo que significa que con ello se puede lograr un aumento de la presión sanguínea de varias horas. Los medios según la presente invención son, debido a este efecto de larga duración, excelentemente adecuados para

20.

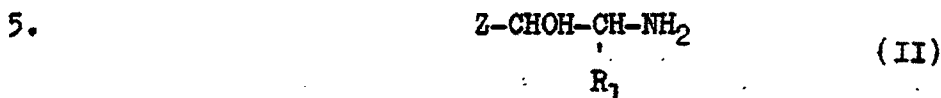
25.

30.

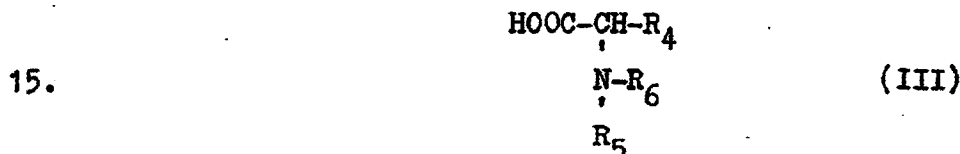


el tratamiento de estados hipotónicos.

El procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I se caracteriza, porque las fenilalcanolaminas de fórmula II:



10. Donde Z tiene el mismo significado que Y, o representa un núcleo fenílico que en la posición 3, 2,5, o 3,5 está sustituido por grupos hidroxílicos, en los cuales el hidrógeno está sustituido por un resto hidrogenolíticamente dissociable, y R<sub>1</sub> es como más arriba queda definido, ó sus sales, se, - hacen reaccionar con ácidos amínicos de fórmula III:



20. Donde R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno, un resto alquílico, en caso dado ramificado, con - máximo 4 átomos de carbono, un resto bencílico p - un resto p-oxibencílico, cuyo grupo hidroxílico fenólico está protegido por un resto de hidrogenolíticamente dissociable, R<sub>5</sub> es un resto glicílico, cuyo grupo amínico está protegido por un resto protector usual en la química de los pepturos, o es un resto protector usual en la química de los pepturos y R<sub>6</sub> hidrógeno o un resto bencílico, o con sus derivados reaccionables, a continuación los restos existentes hidrogenolíticamente dissociables se disocian por hidratación catalítica y los restos protectores de los grupos amínicos, en caso dado exis-

25.

30.



tentes, se disocian en la forma usual y las bases existentes en la fórmula I en caso dado se transforman en sales o de ellas se liberan las bases.

- Así es por ejemplo posible reaccionar -
5. los ácidos amínicos de fórmula III en presencia - de carbodiimidias, tal como por ejemplo, carbodiimida diisopropílica o carbodiimida dicitclohexílica como medio disociador de agua, con las aminas fenilalcanólicas de fórmula II, Además de los mismos
10. ácidos amínicos son también adecuados para la reacción sus derivados reaccionables, tal como sus - cloruros de ácido, azuros de ácido, ésteres, anhídri dos etc. Como ésteres se emplean preferentemente aquellos cuyo componente alcohólico está activado
15. por un grupo reactivo, tal y como esto el caso por ejemplo, en los demás ésteres cianometílicos, o-y-p-nitrofenílicos o carboetoximetílicos. Como anhídridos, los más adecuados son los anhídridos mixtos de los ácidos amínicos con otros ácidos, por ejemplo del ácido isovaleriánico. Finalmente se pueden
20. emplear también aquellos derivados de los ácidos - amínicos que se obtienen por reacción con diimidizolas N,N -carbonílicas. Si se parte de anhídridos mixtos entonces no siempre es necesaria preparar -
25. primero éstos y aislarlos, en algunos casos ha - demostrado ser conveniente formar los anhídridos in situ y reaccionar esta solución de reacción obtenida directamente con el amina fenilalcanólica.
30. Como ácidos amínicos de fórmula III se emplean preferentemente aquellos de procedencia -



natural. Entre estos serían de mencionar ante todo la glicerina,  $\alpha$ -alanina, valina, leucina, fenilalanina, y tirosina. También es excelentemente adecuado para esta reacción el dipepturo plicilglicina.

5. En la reacción de las aminas fenilalcanólicas de fórmula II con los aminoácidos de fórmula III o con sus derivados se deben proteger tanto los grupos hidroxílicos fenólicos existentes como también las funciones amínicas existentes que no intervengan en la reacción. Los grupos hidroxílicos fenólicos, que no solo se encuentran en el núcleo aromático de la amina fenilalcanólica, sino bajo - circunstancias, es decir en el caso de emplearse - tirosina como componente aminoácido, también en las agrupaciones amídicas se protegen por restos hidrogenolíticamente dissociables, tal como el resto de bencillo, bencilhidrilo, el resto carbobenzoxi o - restos de carbobenzosi sustituidos. La protección de los grupos amínicos se efectúa según la forma - usual en la síntesis de los pepturos.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se puede emplear tanto restos hidrogenolíticamente dissociables, tal como el resto bencilico, el resto bencilhidrilo del resto carbobenzoxi, que en caso dado puede estar sustituido en el núcleo, como también restos hidrolíticamente dissociables, tal como el resto formílico. Ha demostrado ser muy favorable, ante todo en el caso de la obtención - del derivado de la N-glicilglicina, también en empleo del resto italoílico como grupo protector, que se disocia con hidracina. Por lo general se dará pa-
- 25.
- 30.



ra la protección de la función amínica preferencia a los restos hidrogenolíticamente dissociables ya - que entonces la disociación de los restos protectores hidroxifenólicos y de los restos protectores de los grupos amínicos se puede efectuar en un solo proceso de trabajo. Si los restos protectores de la función amínica se han de dissociar por hidrólisis o con ayuda de hidracina, entonces se recomienda - efectuar esta disociación antes de hidratación para la disociación de los restos hidrogenolíticamente dissociables. La hidrogenólisis se logra mejor con hidrogeno catalíticamente activado, pudiendo servir níquel Raney o metales nobles como catalizador.

La fenilalcanolamina de fórmula II se puede emplear como tal o en forma de su sal para la reacción. Este último caso es necesario agregar a la mezcla de reacción una cantidad equivalente de una amina terciaria, por ejemplo amina trietilica o anilina dimetilica como medio ligador de ácido.

Los compuestos de fórmula I se pueden aislar bien en forma de las bases o como sales, representando las sales en forma de aplicación farmaceutica preferente. Como tales sales entran en consideración aquellos con ácidos fisiológicamente aplicables, tales como por ejemplo los ácidos halógenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tártrico, ácido succínico, ácido cítrico.

Según la selección de los sustituyentes y del componente aminoácido poseen los compuestos de



00822

la fórmula I uno o varios átomos de carbono asimétricos, de manera que existen varias formas estereoisómeras. Los racematos se pueden separar en la forma usual, con ayuda de ácidos ópticamente activos, en los antípodas usuales.

5.

Las partes indicadas en los ejemplos son partes en peso.

Ejemplo 1 .-

10.

19,5 partes de carbobenzoxiglicina, 7,1 partes de amina triétilica y 162 partes de tolueno secado se mezclan para la formación del anhídrido mixto a 0°C con 11,2 partes de cloruro del ácido isovaleriánico y la mezcla se agita durante 2 horas a 0°C. Después se agregan 32,4 partes de 1-3,5'-dibenciloxi-felino)-2-amino-etanol-(1), la mezcla se agita durante 4 horas a temperaturas entre 0°C y +10°C y a continuación se deja reposar durante la noche a temperaturas indicadas. Se forman una espesa pasta cristalina. El producto de reacción se disuelve en 450 partes de acetato atílico y 200 partes de agua. La solución ester acética se separa, se lava con ácido clorhídrico, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo de evaporación se digiere con 342 partes de xilol, con lo que cristaliza el producto deseado. Se obtienen 349 partes de 1-(3,5'-dibenciloxi-felino)-2-(N-carbobenzoxiglicinamido)-etanol-(1). P.F. 109,5 - 111°C.

15.

66,2 partes de 1-(3,5'-dibenciloxi-felino)-2-(N-carbobenzoxiglicinamido)-etanol-(1) se

20.

se disuelve en 450 partes de acetato atílico y 200 partes de agua. La solución ester acética se separa, se lava con ácido clorhídrico, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo de evaporación se digiere con 342 partes de xilol, con lo que cristaliza el producto deseado. Se obtienen 349 partes de 1-(3,5'-dibenciloxi-felino)-2-(N-carbobenzoxiglicinamido)-etanol-(1). P.F. 109,5 - 111°C.

25.

66,2 partes de 1-(3,5'-dibenciloxi-felino)-2-(N-carbobenzoxiglicinamido)-etanol-(1) se

30.

66,2 partes de 1-(3,5'-dibenciloxi-felino)-2-(N-carbobenzoxiglicinamido)-etanol-(1) se



- hidratan en presencia de 6,6 partes de carbon de -  
palladio (al 10%) en 2000 partes de ácido acético.  
Cuando no se recibe ningún hidrógeno más (se con-  
sumen 3 moléculas de hidrógeno) se para la hidra-  
tación. El catalizador se separa mediante aspira-  
ción y el filtrado se mezcla agitando con la canti-  
dad equivalente de ácido clorhídrico etanólico. Con-  
tinuando la agitación a temperatura ambiente cris-  
talizan 28,6 partes de hidrocioruro del 1-(3',5'-  
-dihidroxileno)-2-glicinamido-etanol-(1) en bruto  
que se aísla y para su limpieza se recristaliza de  
agua/metanol. Se obtienen 22,1 partes de producto  
puro del P.F. 235-236°C.

Ejemplo 2 .-

15. 5,2 partes de carbobenzoxi-glicina, 1,9  
partes de amina trietífica, 43,5 partes de tolueno  
secado y 3,0 partes de cloruro del ácido insovale-  
riánico que hacen reaccionar como queda descrito en  
el ejemplo 1. Despues se agregan 9,6 partes de hi-  
drocloruro del 1-(3',5'-dibenciloxi-felino)-2-amino-  
etanol-(1) y nuevamente 1,9 partes de amina trietí-  
lica, se deja reaccionar análogo al ejemplo 1 y se  
elabora. Se obtienen 5,0 partes de 1-(3',5'-diben-  
ciloxi-fenilo)-2-(N-carbobenzoxi-glicinamido)-eta-  
nol-(1). La ulterior elaboración al hidrocioruro del  
1-(3,5'-dihidroxifenilo)-2-glicinamido-etanol-(1)  
se efectua como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3 .-

30. 7,0 partes de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)  
-2-amino-etanol-(1), 4,2 partes de carbobenciloxigli-



- cina, 2,52 partes de carbodiimida diisopropilica y 80 partes de benzol secado se hierven durante 2 horas al reflujo. El disolvente se evapora en vacío despues de haberse filtrado de la úrea diisopropilica formada, y el residuo se recristaliza en 108 partes de éter dietílico. Se obtienen así 11,2 partes de producto en bruto (P.F. 107-109°C) que para su limpieza se vuelven a recristalizar en 43 partes de metanol. Se obtienen 7,0 partes 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-(N-carbobenzoxi-glicilamido)-etanol-(1). P.F. 110-112°C. La ulterior elaboración al hidrocloreuro de 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-glicinamido-etanol-(1) se efectua como en el ejemplo 1.
- En lugar de carbodiimida diisopropilica se puede emplear también carbodiimida dicitclohexilica.

- Ejemplo 4 .-
- 3,5 partes de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-amino-etanol-(1), 2,5 partes de éster cianometílico de la carbobenzoxiglicina y 45 partes de acetato etílico se hierven durante 3½ horas al reflujo. Después de enfriar se agregan 90 partes de éster acético, la solución se lava con agua, ácido clorhídrico, solución de bicarbonato sódico y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Después de recristalizar de 70 partes de xilol se obtienen 3,24 partes de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-(N-carbobenzoxi-glicinamido)-etanol-(1); P.F. 108-110°C. La ulterior elaboración al hidrocloreuro del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-glicinamido-etanol-(1)



se efectua como en el ejemplo 1. 300322

En forma análoga a los ejemplos 1-4 se pueden obtener los siguientes compuestos:

- Hidrocloruro del 1-(3',5'-dihidroxifenilo)  
5. -2-( $\alpha$ -alaminamido)-etanol(1) del P.F. 201-202°C. -  
(descomposición).  
Ciclohexilsulfamato del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-(fenilo- $\alpha$ -alaninamido)etanol-(1) del P.F. 152-155°C.
10. Hidrocloruro del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-norvalinamido-etanol-(1) polvo amorfo.  
Hidrocloruro del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-valinamido-etanol-(1) polvo amorfo.  
Hidrocloruro del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-leucinamido-etanol-(1) polvo amorfo.
15. Hidrocloruro del 1-(3',5'-hidroxi-fenilo)-2-(glicinamido)-etanol-(1) del P.F. 209°C.(descomposición).  
En igual forma pero solo omitiendo las medidas para la protección de los grupos hidroxílicos se obtienen:
20. Hidrocloruro del 1-(2',5'-dimetoxi-fenilo)-2-glicinamido-etanol-(1) del P.F. 192-193°C.  
Hidrocloruro del 1-(2'-metoxi-5'-hidroxifenilo)-2-glicinamido-etanol-(1) del P.F. 182,5 - 184°C, (descomposición).
25. Hidrocloruro del 1-(2',5'-dimetoxi-fenilo)-2-leucinamido-etanol-(1) del P.F. 130°C.  
Hidrocloruro del 1-(2',5'-dimetoxi-fenilo)-2-glicilglicinamido-etanol-(1) del P.F. 191-193°C.
- 30.



Ejemplo 5.-

- 3,5 partes de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-amino-etanol-(1), 2,4 partes de ácido dibencilaminoacético y 1,26 partes de carbodiimida diisopropílica se disuelven en 60 partes de cloruro metilénico y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después de breve tiempo cristaliza en la solución de urea diisopropílica. Terminada la reacción se filtra de urea diisopropílica precipitada y el filtrado se evapora. El residuo de evaporización se disuelve en 10 partes de ácido clorhídrico alcohólico y la solución se mezcla con éter. Después de 2 horas se aísla el hidrocloreto cristalizado, se lava con algo de éter y se seca. Se obtienen 4,7 partes de hidrocloreto del 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-dibencilamino-acetoamido-etanol-(1). El producto en bruto se recristaliza para su limpieza en 40 partes de etanol. Rendimiento puro 3,35 partes. P.F. 164-167°C.
5. En lugar de cloruro metilénico se pueden emplear en esta reacción como disolvente también - 40 partes de acetonitrilo. Rendimiento puro 3,8 partes P.F. 163-166°C.
10. 6,9 partes de hidrocloreto del 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-dibencilamino-acetoamido-etanol-(1) se hidratan en la forma usual en presencia de 0,7 partes de carbón de palladio (al 10%) en 145 partes de ácido acético y 110 partes de etanol a 50°C y presión normal. Después de haberse recibido 4 mo-
15. léculas de hidrógeno se para la hidratación. La mez-
- 20.
- 25.
- 30.



cla de reacción se elabora en forma análoga al ejemplo 1 (2ª etapa). Se obtienen 2,66 partes de hidrocioruro del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-glicinamido-etanol-(1) puro del P.F. 235-236°C, descomposición.

5.

Ejemplo 6.-

35,9 partes de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-aminoetanol-(1), 30,9 partes de éster N-ftaloilglicil-glicin-cianometílico y 460 partes de éster acético se hierven al reflujo durante 5½ horas y se agita al mismo tiempo. Después de reposar durante la noche se aísla por aspiración el 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-(N-ftaloil-glicil-glicinamido)-etanol-(1), se lava con éster acético y se seca. Se obtienen 37,4 partes, P.F. 222-225°C.

10.

15.

19,6 partes del 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-(N-ftaloil-glicil-glicinamido)-etanol-(1), 314 partes de etanol y 55 partes de solución de hidrato de hidracina alcohólica molecular se

20.

hierven durante una hora al reflujo. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente se aísla la base cristalizada por aspiración, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 19,65 partes de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-glicilglicinamido-etanol-(1). Este producto se calienta con 264 partes de etanol hasta hervir y se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico, con lo que se forma una solución. Después de reposar durante la noche se aísla al hidrocioruro cristalizado y se lava con etanol frío. Para su limpieza éste se recrystaliza.

25.

30.



- za en etanol. Rendimiento 12,8 partes P.F. a partir de 1832C, descomposición. 7,8 partes de hidrocioruro del 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-glicilglicinamido-etanol-(1) se hidratan en presencia de 0,8 partes de carbón de palladio (al 10%) en 157,5 partes de ácido acético y 40 partes de etanol abs. a 502C y presión normal en la fórmula usual. Se consumen 2 moléculas de hidrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra del catalizador, el catalizador se lava con etanol caliente y el filtrado obtenido se evapora en vacío bajo nitrógeno. El residuo de vaporización se dirige con acetona, el producto final cristalizado se aísla, se lava con acetona y se seca en vacío. Rendimiento (después de recristalización en etanol abs.) 4,07 partes de hidrocioruro del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-glicilglicinamido-etanol-(1).

- El producto mencionado se puede obtener también por hidratación de 1-(3',5'-dibenciloxi-fenilo)-2-(N-carbobenzoxi-glicilglicinamido)-etanol-(1) al que se tiene acceso por reacción de N-carbobenzoxi-glicilglicina con 1-(3',5'-dibenciloxifenilo)-2-aminoetanol-(1).

Ejemplo 7.-

- 5,0 partes de diimidazol carbonílico se disuelven en tetrahidrofurano absoluto, la solución se mezcla con 6,45 partes de carbobenzoxi-glicina y hasta terminar el desarrollo de CO<sub>2</sub> se deja reposar a temperatura ambiente. Después se agregan 6,52 partes de 1-(2',5'-dimetoxifenilo)-2-amino-



propanol-(1) y la mezcla de reacción se deja reposar varias horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío, el residuo se recibe en acetato atílico y la solución se lava con ácido clorhídrico al 5% y agua.

5.

Después de evaporar la solución cristalizada en etanol el residuo cristalizado. Rendimiento 9,0 partes de 1-(2',5'-dimetoxi-fenilo)-2-(N-carbobenzoxi-glicinamido)-propanol-(1).P.F. 138-139°C.

10.

Esta sustancia se transforma de forma análoga al ejemplo 1 por hidratación de 1-(2',5'-dimetoxi-fenilo)-2-(N-carbobenzoxi-glicinamido)-propanol-(1) con un rendimiento del 82% en el hidrocloreto del 1-(2',5'-dimetoxi-fenilo)-2-glicinamido-propanol-(1).P.F. 167-169°C (de metanol/éter).

15.

En forma análoga se pueden obtener también los correspondientes compuestos 2',5'-dietoxi, 2',5'-dipropoxi y 2',5'-dibutoxi.

20.

Ejemplo 8.-

4,1 partes de hidrocloreto del 1-(3',5'-dihidroxi-fenilo)-2-amino-etanol-(1) se disuelven en 30 partes de metanol, esta solución se mezcla con una solución de 0,5 partes de sodio en 12 partes de metanol y en vacío se evapora totalmente.

25.

El residuo de la vaporización se dirige con 50 partes de formamida dimetilica, la solución de formamida dimetilica se separa del NaCl, la solución se mezcla con 4,2 partes de N-carbobenzoxiglicina y 4,5 partes de carbodiimida diciclohexilica y se.-

30.



- agita durante 4 horas a temperatura ambiente con lo que se precipita una sustancia sólida. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora totalmente en vacío. El residuo de la vaporización se disuelve en éster acético y agua, la solución éster acética se lava con ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de esto se vuelve a evaporar la solución en vacío -
5. hasta secar. El residuo que queda (3,85 partes) se hidrata en 50 partes de ácido acético glacial en presencia de 0,5 partes de carbon de palladio (al 10%) como en el ejemplo 1. Cuando ha parado la hidratación se separa del catalizador y el filtrado se mezcla con 2,13 partes en volumen de ácido clorhídrico etanólico (0,16g HCl/ml) y se evapora en vacío. El residuo (2,85 partes) se digiere con 4 partes de metanol, se deja reposar durante varias horas a 20°C se aísla el hidrocloreuro del
10. 1-(3',5'-dihidroxifenilo)-2-glicinamido-etanol-(1) en bruto precipitado. Mezclando la lejía madre con 200 partes de cloroformo se pueden obtener otras 0,37 partes del hidrocloreuro. Rendimiento total en bruto 1,34 partes de hidrocloreuro del 1-(3',5'-di-
15. hidroxifenilo)-2-glicinamido-etanol-(1). El producto se recristaliza para su limpieza análogamente al ejemplo 1 en agua/metanol. Rendimiento puro 1,04 partes:
- 20.
- 25.

N O T A

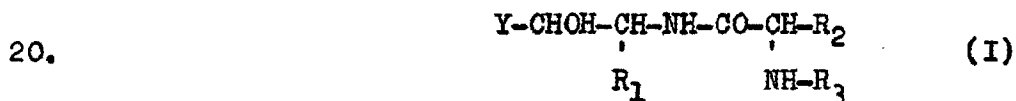
30. Describa suficientemente la naturaleza

- 16 300822



- del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente citadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Austria con fecha 11 de junio de 1.963 bajo el nº A 4677/63, acogiéndose -
- 5.
- 10.
- 15.

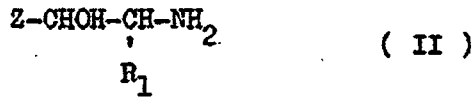
18.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenilalcanolamínicos de fórmula general I.



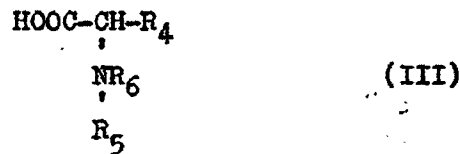
- 25.
- 30.
- Donde Y significa un núcleo fenílico que en la posición 2 y 5 ó 3 y 5 lleva dos sustituyentes del grupo alcoxi ó hidroxilo, o en la posición 3 un grupo hidroxílico, R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo alquílico con 1 - 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno, un resto alquílico, en caso dado ramificado, con 1 - 4 átomos de carbono, un resto bencílico o -poxibencílico, y R<sub>3</sub> hidrógeno o un resto glicílico, y de sus sales, caracterizado, por-



que las fenilalcanolaminas de fórmula II



5. Donde Z tiene el mismo significado que Y o representa un núcleo fenílico que en la posición 3, 2,5 ó 3,5 está sustituido por grupos hidroxílicos en los cuales el hidrógeno está sustituido por un resto hidrogenolíticamente dissociable y R<sub>1</sub> es como queda definido más arriba, o sus sales, se hacen reaccionar con ácidos amínicos de fórmula III
- 10.



15. Donde R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno un resto alquílico, en caso dado ramificado, con máximo 4 átomos de carbono, un resto bencílico o un resto p-oxibencílico, cuyo grupo hidroxílico fenólico está protegido por un resto hidrogenolíticamente dissociable, R<sub>5</sub> es un resto glicílico, cuyo grupo amínico está protegido por un resto protector usual en la química de los pepturos, o es un resto protector usual en la química de los pepturos y R<sub>6</sub> es hidrógeno o un resto bencílico, o con sus derivados reaccionables, a continuación los restos existentes hidrogenolíticamente dissociables se disocian por hidratación catalítica y los protectores de los grupos amínicos, en caso dado existentes, se disocian en la forma usual y las bases existentes de fórmula
- 20.
- 25.
- 30.



I, en caso deseado, se transforman en sales o las bases se liberán de tales sales.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivados reaccionables de ácidos amínicos de fórmula III se emplean cloruros de ácido, ésteres preferentemente - aquellos cuyo componente alcoholico esté activado - azuros, anhídridos mixtos y productos de reacción - con N,N'-carbonildiimidazoles.

10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque como anhídrido misto, de ácidos amínicos de la fórmula III se emplea él con ácido isovaleriánico.

15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como éster con componente alcoholico activado se emplea el éster cianometílico.

20. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque los ácidos amínicos de fórmula III se hacen reaccionar en presencia de carbodiimidas, preferentemente carbodiimida diisopropílica o dicitlohexílica, con las fenilalcanolaminas de formula II.

25. 6ª.- Procedimiento para la obtención de - nuevos derivados fenilalcanolamínicos; tal y como - queda sustancialmente descrito en la presente memoria

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

30.

Madrid

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT  
J. GOMEZ ACEBO Y MODER  
P. P.

10 JUN 1962