



30 APR.

P.- 56.900

Case 5/561 I  
Dr. Fl/Kp  
Div. I

F.C. 23-I-76

425791

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7C/AGAK

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach an der Riss,  
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINO-  
-FENIL-ETANOLAMINAS"

(Clase Internacional CO7c)

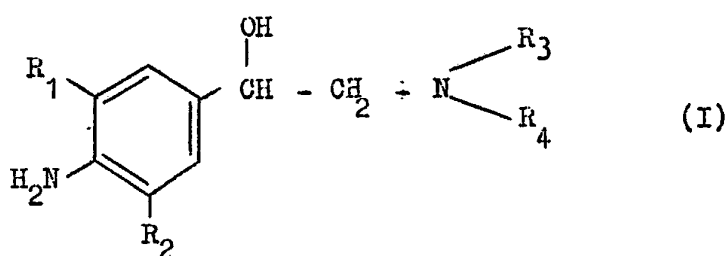
425791

80 ABR



Objeto de la presente solicitud es un procedimiento para la preparación de nuevas amino-fenil-etanolaminas de la fórmula general I

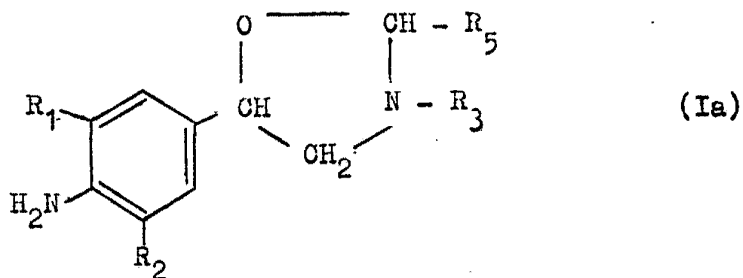
5



10

sus antípodas ópticamente activos, sus oxazolidinas de la fórmula general Ia,

15



20

y las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de los compuestos de las fórmulas generales I y Ia antedichas con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25

En las fórmulas generales I y Ia antedichas



R<sub>1</sub> significa un átomo de cloro, bromo o yodo;

R<sub>2</sub> significa un átomo de flúor, un grupo alcoholo de ca  
dena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un  
grupo hidroxialcoholo, aminoalcoholo, dialcoholamino  
5 alcoholo, trifluorometilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi,  
carbalcoxi o carbamilo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan  
átomos de hidrógeno, grupos alcoholo de cadena recta o  
ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxi  
10 alcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, o grupos  
aralcoholo eventualmente sustituidos; y

R<sub>5</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo  
de cadena recta o ramificada.

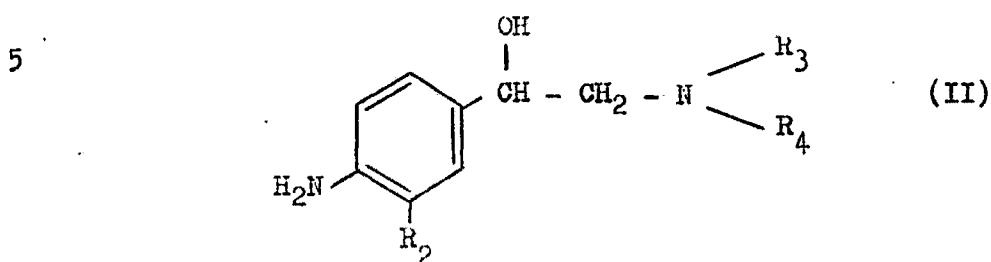
Los compuestos de las fórmulas generales I y  
15 Ia anteriores poseen valiosas propiedades farmacológi-  
cas, además de un efecto analgésico, utero-espasmolítico  
y antiespástico sobre la musculatura estriada transver-  
sal, en especial efectos  $\beta_2$ -miméticos y/o  $\beta_1$ -bloqueado-  
res, predominando uno u otro de los efectos dependiendo  
20 de su sustitución. Los compuestos d(+) tienen especial-  
mente un efecto selectivo sobre los  $\beta_1$ -receptores y los  
compuestos 1(-) tienen especialmente un efecto preferido  
sobre los  $\beta_2$ -receptores.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de  
25 acuerdo con el siguiente procedimiento:

425791



Halogenación de un compuesto de la fórmula general II,



10 en la que  $R_2$  hasta  $R_4$  son como inicialmente se han definido.

La reacción se lleva a cabo con un agente de halogenación, por ejemplo con cloro, bromo, yodo, tribromofenolbromo, o yododichloruro de fenilo, preferiblemente en un disolvente, por ejemplo en ácido acético al 50 hasta 100% o en tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica terciaria, eventualmente en presencia de una sal de metal pesado tal como óxido de mercurio divalente y convenientemente a temperaturas entre 0°C y 20 50°C. Por cada mol de un compuesto de la fórmula general II, que puede ser empleado en forma de base o también en forma de sal, por ejemplo en forma de monoclóhidrato, dicloróhidrato o tricloróhidrato, se utiliza convenientemente 1 mol de agente de halogenación o un pequeño exceso. 25 so. Caso de que durante la reacción se forme una sal de

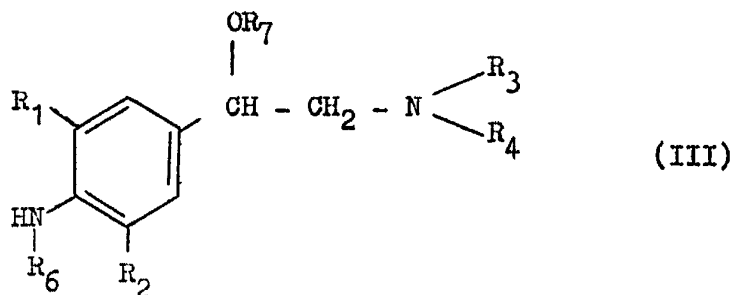
425791



hidrácido halogenado, ésta puede ser aislada directamente como tal o en caso deseado puede ser purificada adicionalmente pasando por la base.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento pueden ser desdoblados a continuación, en caso deseado, en sus antípodas ópticamente activos mediante desdoblamiento de racematos, o mediante desdoblamiento de una mezcla de los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general III

10



15

en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son como se han definido inicialmente,  $\text{R}_6$  significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, y  $\text{R}_7$  significa un radical acilo quiral, y subsiguiente separación de los radicales  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_4$ , caso de que  $\text{R}_6$  signifique un radical acilo y  $\text{R}_4$  signifique un radical bencilo eventualmente sustituido.

Como radicales acilo quirales  $\text{R}_7$  entran en consideración en este caso en especial radicales  $\alpha$ -amino

25

425791

30 ABR. 1974



acilo ópticamente activos protegidos en el átomo de nitrógeno, por ejemplo el radical N-benciloxicarbonil-L-alanilo o radicales terpeniloxicarbonilo ópticamente activos, por ejemplo el radical (-)-mentiloxicarbonilo.

5 El desdoblamiento de una mezcla de los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general III en los compuestos diastereoisómeros puros se efectúa convenientemente por cristalización fraccionada y/o por cromatografía en columna en presencia de un material de soporte inerte.

10 La subsiguiente separación de los radicales  $R_6$  y  $R_7$  se efectúa convenientemente mediante hidrólisis o solvólisis en presencia de agua o de un alcohol apropiado tal como metanol, eventualmente en presencia de un ácido o una base y a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $100^\circ\text{C}$ .

15 La separación del radical  $R_7$  se puede llevar a cabo también por medio de un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado, por ejemplo en éter, tetrahidrofurano o dioxano y convenientemente a temperaturas entre  $-20^\circ$  y  $+20^\circ\text{C}$ . Si en este caso  $R_2$ , en un compuesto de la fórmula general III, significa el grupo ciano, éste puede ser reducido conjuntamente al mismo tiempo. Dependiendo del tipo de los sustituyentes  $R_6$  y  $R_7$  su separación se puede efectuar de modo escalonado o también en una etapa.

425791



Si  $R_4$  significa un radical bencilo eventualmente sustituido la separación de éste en compuestos en los que  $R_2$  no representa ningún grupo nitro se lleva a cabo mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbón o sulfato de bario, en un disolvente apropiado, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, etanol o en ácido acético, eventualmente con adición de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y eventualmente a presión de hidrógeno elevada y preferiblemente a temperaturas entre 20° y 50°C. Si en este caso  $R_2$ , en un compuesto de la fórmula general III, significa el grupo ciano, éste puede ser reducido conjuntamente al mismo tiempo. La separación de  $R_4$  se puede efectuar antes o después de la de los radicales  $R_6$  y  $R_7$ .

El desdoblamiento de racemato de la forma d,l de un compuesto de la fórmula general I antedicha se efectúa preferiblemente por cristalización fraccionada de una mezcla de sus sales diastereoisómeras con un ácido ópticamente activo, por ejemplo el ácido D(-)-tartárico, ácido L(+)-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-camfo-10-sulfónico, ácido L(-)-málico, ácido L(+)-mandélico, ácido d- $\alpha$ -bromo-camfo- $\pi$ -sulfónico o ácido l-quinico. El desdoblamiento de racemato se puede efectuar también, no

425791



obstante, por cromatografía en columna en presencia de un material de soporte ópticamente activo, por ejemplo en presencia de acetilcelulosa.

5 Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_2$  representa un grupo ciano, éste puede ser transformado en el correspondiente grupo carbamoilo, y/o si representa un compuesto carbamoílico o carbalcoxílico, éstos pueden ser transformados en el correspondiente compuesto carbo  
10 xílico de la fórmula general I por medio de hidrólisis, y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_3$  o  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, éste puede ser transformado en caso deseado, con un aldehido de la fórmula general IV

15



en la que  $R_5$  es como se ha definido inicialmente, en una correspondiente oxazolidina de la fórmula general Ia.

20

La reacción con un aldehido de la fórmula general IV se efectúa convenientemente en un disolvente tal como etanol, benceno, tolueno o dioxano en condiciones de separación de agua, por ejemplo en presencia de sulfato de cobre divalente anhidro, a temperaturas hasta la  
25 temperatura de ebullición del disolvente utilizado, por



ejemplo a temperaturas entre 20° y 100°C, pero se puede llevar a cabo también sin disolvente. De modo especialmente ventajoso, la reacción se lleva a cabo, no obstante, con ayuda de un agente separador de agua en presencia de un disolvente tal como benceno o tolueno.

Los compuestos de las fórmulas generales I y Ia obtenidos pueden ser transformados en caso deseado con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con 1, 2 ó 3 equivalentes del correspondiente ácido. En calidad de ácidos se han manifestado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

Los compuestos utilizados como sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de la fórmula general II se obtienen por reacción de las correspondientes 2-halógeno-acetofenonas con las correspondientes aminas y subsiguiente reducción de las cetonas obtenidas, por ejemplo con borohidruro de sodio.

Un compuesto de la fórmula III en la que  $R_6$  significa un radical acilo, y  $R_7$  significa un átomo de hidrógeno se obtiene preferiblemente por reducción de

425791



un correspondiente derivado de acetofenona, por ejemplo, con borohidruro de sodio.

5 Los productos de partida utilizados no necesitan ser preparados en forma pura en todos los casos, sino que también pueden ser utilizados convenientemente en forma de productos brutos.

10 Tal como ya se ha citado inicialmente, los nuevos compuestos de las fórmulas I y Ia tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto  $\beta_2$ -mimético y/o  $\beta_1$ -bloqueador, predominando uno u otro de los efectos dependiendo de su sustitución. Los compuestos d(+) tienen especialmente un efecto selectivo sobre los  $\beta_1$ -receptores y los compuestos l(-) tienen un efecto preferido sobre los  $\beta_2$ -receptores.

15 Por ejemplo, las sustancias:

A = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-  
-2-ter.-butilamino-etanol,

B = Diclorhidrato de 5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-  
3-ter.-butil-oxazolidina,

20 C = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-  
ciclopropilamino-etanol,

D = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-  
ter.-butilamino-etanol,

25 E = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-  
fenil)-2-ter.-butilaminoetanol,



425791

- F = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-  
-fenil)-2-ciclobutilaminoetanol,
- G = 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-  
-etanol,
- 5 H = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-  
ter.-butilamino-etanol,
- I = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-  
2-ciclobutilamino-etanol,
- J = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-  
10 ciclopropilamino-etanol,
- K = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
propilamino-etanol,
- L = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
sec.-butilamino-etanol,
- 15 M = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
(hidroxi-ter.-butilamino)-etanol,
- N = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
ter.-pentilamino-etanol,
- O = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
20 ciclopentilamino-etanol,
- P = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
 $\overline{1}$ -(3,4-metilendioxi-fenil)-2-propilamino $\overline{7}$ -etanol,
- Q = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-  
ciclobutilamino-etanol,
- 25 R = 1-(4-amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-

425791



-etanol, y

S = 1-(4-amino-3-cloro-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-

-etanol,

fueron investigados en cuanto a su efecto sobre los

5  $\beta_1$ -receptores.

El efecto  $\beta_1$ -bloqueador fue ensayado como antagonismo frente a la taquicardia en gatos narcotizados provocada por una dosis normalizada de 1,0  $\gamma$ /kg i.v. de sulfato de N-isopropil-noradrenalina. A partir de la de  
10 bilitación porcentual promediada, lograda con las diferentes dosis, del aumento de frecuencia cardiaca debido al sulfato de N-isopropil-noradrenalina se determinó una  $DE_{50}$  por medio de extrapolación gráfica (véanse Tablas II y III).

15 El efecto  $\beta_2$ -mimético fue ensayado como antagonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado, provocado por administración i.v. de 20  $\gamma$ /kg de acetil  
20 colina en la disposición de ensayo de acuerdo con Konzett-Rössler después de administración por vía i.v. A partir de la debilitación porcentual del broncoespasmo, lograda con las diferentes dosis, se determinó una  $DE_{50}$  por medio de extrapolación gráfica (véase Tabla I).

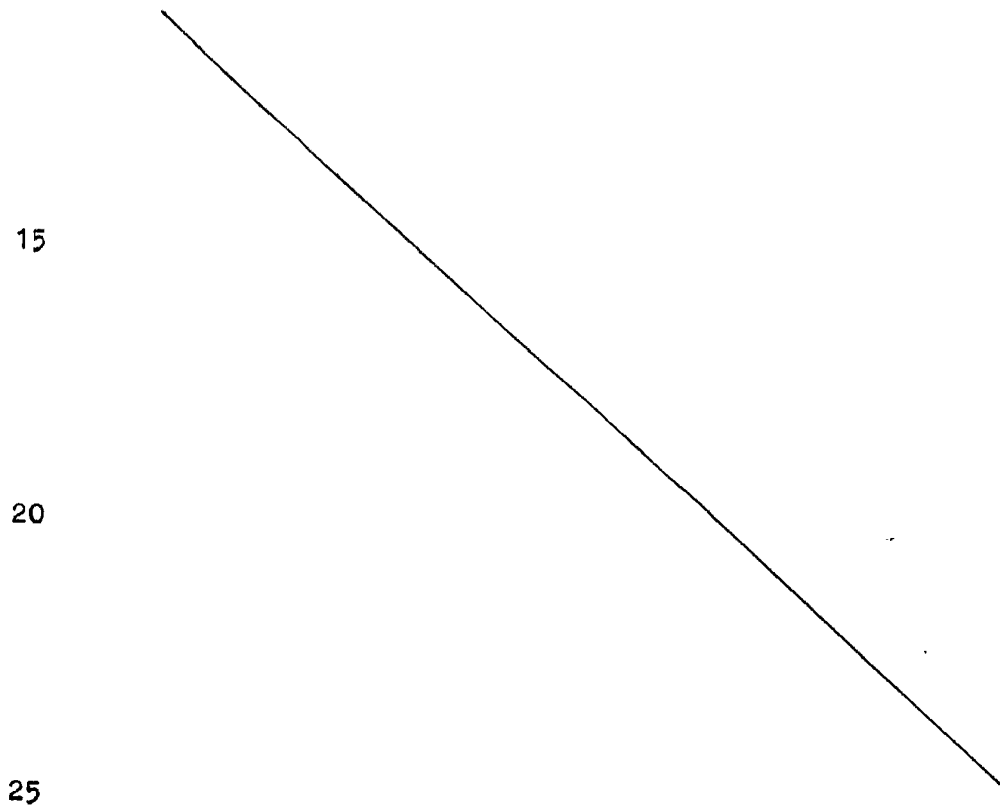
25 El efecto  $\beta_2$ -bloqueador fue ensayado como antagonismo frente al efecto broncolítico que se observa en cobayas narcotizados con 5  $\gamma$ /kg i.v. de sulfato de



N-isopropil-noradrenalina en la disposición de ensayo de acuerdo con Konzett-Rössler, si en aquellos se provoca el broncoespasmo con una cantidad normalizada de 20  $\gamma$ /kg i.v. de acetilcolina (véase Tabla III).

5 La toxicidad aguda de las sustancias fue determinada en grupos cada uno de 10 ratones. Se calculó la  $DL_{50}$ , es decir la dosis con cuya administración por vía intravenosa murieron 50% de los animales en el espacio de 14 días, de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon (véanse Tablas II y III).

10



25791



Tabla I

Sustancia	Efecto $\beta_2$ -mimético			Duración del efecto en minutos
	$n_1$	$n_2$	DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v.	
A	9	5	8,3	> 150
B	5	4	6,7	> 110
C	5	4	24,0	> 50
D	5	4	19,0	> 120
E	10	5	19,5	> 130
F	5	5	6,8	> 125
G	11	4	0,20	> 95
H	5	4	4,8	> 40
I	6	3	58,0	> 50
K	5	3	27,0	50
L	5	3	5,7	> 80
M	5	3	10,0	> 65
N	5	3	1,9	> 40
O	4	4	9,8	> 50
P	6	4	2,7	> 65
Q	5	3	20,5	> 50
S	5	3	31,5	> 80

$n_1$  = número de animales por dosis.

$n_2$  = número de las dosis tomadas en consideración para la determinación de la DE<sub>50</sub>.

425791



Tabla II

Sustancia	Efecto sobre los $\beta_1$ -receptores			DL <sub>50</sub> mg/kg i.v.
	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v.	
A	3	5	18,5	34,5
B	-	-	-	27,2
C	4	5	14,0	57,0
D	4	5	8,0	35,1
E	5	5	11,5	36,5
F	-	-	-	36,3
G	5	5	0,74	60,0
H	-	-	-	67,0
I	4	4	1,5	26,4
J	6	5	1,3	45,2
K	6	5	0,76	53,4
L	6	6	0,32	40,4
M	5	4	0,76	81,8
N	5	4	0,45	33,7
O	6	4	0,70	39,1
P	6	4	1,4	13,5
Q	6	5	0,078	38,5
R	5	4	2,8	35,8
S	6	4	4,5	42,4

n<sub>1</sub> = número de los animales por dosis.

n<sub>2</sub> = número de las dosis.

425791



Tabla III

Sustancia	Efecto bloqueador sobre los $\beta_1$ -receptores			Efecto bloqueador sobre los $\beta_2$ -receptores			DL <sub>50</sub> mg/kg i.v.
	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	DE <sub>50</sub> %/kg i.v.	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	DE <sub>50</sub> %/kg i.v.	
A-d(+)	7	4	8,4	5	1	> 2 000	37,2
D-d(+)	6	4	6,2	5	1	> 2 000	34,2
E-d(+)	8	4	12,5	5	1	> 2 000	33,2

n<sub>1</sub> = número de los animales

n<sub>2</sub> = número de las dosis ensayadas con los diversos animales.

Los nuevos compuestos de las fórmulas generales I y Ia pueden ser incorporados, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. En este caso la dosis individual es de 1 a 100 %, pero preferiblemente es de 5 a 50 %.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.



Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilaminoetanol.

5 0,37 g de bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluoro  
metil-fenil)-2-ter.-pentilaminoetanol y 0,2 ml de piridi-  
na son disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano y enfriados  
a 0°C. Se agregan a esto 0,3 g de yododichloruro de fe-  
ni-  
lo, se mantiene durante 2 horas a la temperatura citada  
y se mezcla nuevamente con 0,1 g de yododichloruro de fe-  
10 nilo. Después de 20 horas a aproximadamente 4°C se con-  
centra la solución por evaporación, se reparte entre ace-  
tato de etilo y agua, el extracto acuoso se alcaliniza  
con amoníaco 2 N y se extrae nuevamente con acetato de  
15 etilo. La fase orgánica es lavada con agua, secada y mez-  
clada con algunas gotas de ácido clorhídrico 4 N en iso-  
propanol. El clorhidrato precipitado del compuesto arri-  
ba citado es filtrado con succión y lavado con éter.

Punto de fusión: 176-178°C (con descomposición).

Ejemplo 2

20 Diclorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-metil-fenil)-2-ter.-  
butilamino-etanol.

25 2,6 g de clorhidrato de 1-(4-amino-3-metil-fe-  
nil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 90 ml de  
ácido acético al 50% y son mezclados a 0-5°C con 1,6 g  
de bromo, disueltos en 5 ml de ácido acético glacial y 1

425791

80



5 ml de agua. Después de 15 minutos el bromo no consumido es destruido con hidrógeno-sulfito sódico. Se diluye con agua y se eliminan los subproductos insolubles mediante filtración sobre carbón. El producto filtrado es alcali-  
nizado con lejía de sosa al tiempo que se enfría, y es extraído con cloroformo. Después del secado sobre sulfato de sodio, la solución en cloroformo se filtra sobre carbón y se concentra en vacío hasta sequedad. La base oleosa obtenida de este modo es disuelta en isopropanol  
10 y es acidificada claramente con ácido clorhídrico isopropanólico. Se concentra algo en vacío, se enfría, se filtra con succión el diclorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-metil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y se recristaliza en isopropanol/éter.

15 Punto de fusión: a partir de 148°C descomposición.

Ejemplo 3

1-(4-amino-5-bromo-3-hidroximetil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

20 2,0 g de 1-(4-amino-3-hidroximetil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 18 ml de ácido acético glacial y 2 ml de agua y son mezclados gota a gota con 1,3 g de bromo. A continuación la mezcla de reacción es concentrada, el residuo es disuelto en agua, es  
25 alcalinizado con amoníaco 2 N y es extraído por agita-

425791



ción cuatro veces con cloroformo. La fase orgánica, tras el secado con sulfato de sodio, se concentra, y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con etanol en calidad de agente eluyente. Las fracciones que  
5 contienen sustancia son reunidas y concentradas en vacío. El residuo de concentración por evaporación cristaliza tras largo reposo bajo éter.

Punto de fusión: 121-124°C.

Ejemplo 4

10 1-(4-amino-5-bromo-3-hidroximetil-fenil)-2-dimetilamino-  
-etanol

Punto de fusión: 87-92°C.

Preparado por bromación de 1-(4-amino-3-hidroxi  
metil-fenil)-2-dimetilamino-etanol análogamente al Ejem-  
15 plo 3.

Ejemplo 5

1-(4-amino-5-bromo-3-dimetilaminometil-fenil)-2-ter.-bu-  
tilamino-etanol

Punto de fusión: 127-129°C

20 Preparado por bromación de 1-(4-amino-3-dimetil  
aminometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol análogamente  
al Ejemplo 3.

Ejemplo 6

25 1-(4-amino-5-bromo-3-dimetilaminometil-fenil)-2-dimetil-  
amino-etanol

425791



Preparado por bromación de 1-(4-amino-3-dimetilaminometil-fenil)-2-dimetilamino-etanol análogamente al Ejemplo 3.

5 Comprobación de la estructura por espectro de RMN (en  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 2,2 ppm singulete  $\int_6$  protones,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 2,35 ppm singulete  $\int_6$  protones,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 1,8-3,0 ppm multiplete (2 protones,  $\text{CH}_2$ ), 3,45 ppm singulete (2 protones,  $\text{CH}_2$ ), 4,4-4,8 ppm multiplete (1 protón, CH), 6,96 ppm duplete y 7,4 ppm duplete (2 protones aromáticos).

10

Ejemplo 7

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-isopropilamino-etanol

5,15 g de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol son disueltos en 300 ml de ácido acético, son mezclados con 80 g de yodo y 4,0 g de óxido de mercurio divalente y agitados vigorosamente a la temperatura ambiente durante 2½ horas. A continuación se separa por filtración del cuerpo sólido, el producto filtrado de color pardo oscuro es decolorado con solución saturada de hidrógenosulfito sódico y es diluido con agua a aproximadamente 1 litro. Bajo enfriamiento se alcaliniza con lejía de sosa 10 N y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo

15

20

25

425791



es disuelto en metanol y acidificado a pH 4,5 con ácido clorhídrico etéreo. La solución es concentrada hasta sequedad en vacío y el residuo sólido es cristalizado en etanol absoluto.

5 Punto de fusión: 203-205°C (con descomposición).

Ejemplo 8

d-1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-  
-etanol

10 0,26 g de clorhidrato de d-1-(4-amino-3-fluoro-  
-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y 0,2 ml de piridina son  
disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano y enfriados a 0°C.  
Se agregan a esto 0,3 g de yododichloruro de fenilo, se  
mantiene durante 2 horas a la temperatura citada y se mez  
cla nuevamente con 0,1 g de yododichloruro de fenilo. Des  
15 pués de 20 horas a aproximadamente 4°C se concentra la  
solución por evaporación, se reparte entre acetato de  
etilo y agua, se alcaliniza con amoníaco 2 N el extracto  
acuoso y se extrae de nuevo con acetato de etilo. La fa-  
se orgánica es lavada con agua, secada y concentrada has  
20 ta sequedad en vacío. Se disuelve el residuo en etanol  
absoluto, se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico  
y se lleva el clorhidrato del compuesto citado a crista  
lización por adición de éter.

Punto de fusión: 210-211°C (con descomposición).

25  $[\alpha]_{D}^{20} = + 139,6^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

425791



Ejemplo 9

d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-  
-etanol

5 0,26 g de clorhidrato de d-1-(4-amino-3-fluoro-  
-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 30 ml  
de ácido acético al 50% y son mezclados gota a gota a  
0-5°C con 0,16 g de bromo disueltos en 5 ml de ácido acé-  
tico glacial y 1 ml de agua. Después de 15 minutos la  
mezcla de reacción es concentrada, el residuo es disuel-  
10 to en agua, es alcalinizado con amoníaco 2 N y extraído  
con cloroformo. La solución en cloroformo es secada con  
sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío.  
Se transforma el residuo, por disolución en etanol, neu-  
tralización con ácido clorhídrico etanólico y adición de  
15 éter, en el clorhidrato del citado compuesto.

Punto de fusión: 234-235°C (con descomposición)

$\left[ \alpha \right]_{364}^{20} = \pm 132,0^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

Ejemplo 10

1-(4-amino-3-cloro-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol

20 Punto de fusión del clorhidrato: 152-154°C  
(con descomposición)  
Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-  
-fenil)-2-isopropilamino-etanol y cloro de modo análogo  
al Ejemplo 1.

25 De manera análoga a los Ejemplos 1, 2 o 7 se



prepararon los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol. Punto de fusión: 175-177°C (con descomposición).

5 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 206-208°C (con descomposición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 187-188°C (con descomposición).

10 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 171-173°C (con descomposición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 207-208°C (con descomposición).

15 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 164-166°C (con descomposición).

20 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol. Punto de fusión: 199-201°C (con descomposición)

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-propilamino-etanol. Punto de fusión: 187-189°C.

25 Diclorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-

425791



*Exp. 100*

- sec.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 190-191°C.
- 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 125-133°C.
- 5 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-(hidroxi-ter.-butilamino)-etanol. Punto de fusión: 228-230°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 218-220°C (con descomposición).
- 10 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ciclo-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 138-144°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-[1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-propilamino]-etanol. Punto de fusión: 189-192°C.
- 15 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 186-189°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 213-215°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclo-butilamino-etanol. Punto de fusión: 215-216°C (con descomposición).
- 20 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 104-106°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 205-207°C (con
- 25

425791



descomposición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 177-178°C.

5 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-  
-2-ter.-pentilaminoetanol. Punto de fusión: 176-178°C  
(con descomposición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-  
2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 177-179°C (con  
descomposición).

10 1-(4-amino-3-cloro-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-eta-  
nol. Punto de fusión: 148-149°C.

1-(4-amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-eta-  
nol. Punto de fusión: 151-152°C

Ejemplo 11

15 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-dimetilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 187-190°C.

Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-5-ciano-fenil)-2-dimetilamino-etanol y bromo análogamente al Ejemplo 2.

20 Ejemplo 12

d-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y l-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

25 a) d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-O-( $\alpha$ -mentoxi-carbonil)-etanol

425791



A una solución de 8,8 g de d,l-1-(4-amino-3-  
-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol  
en 50 ml de piridina se añaden gota a gota, con agita-  
ción y a 20°C, 56,6 ml de una solución 0,5 molar de é-  
5 ter (-)-mentílico de ácido clorofórmico en tolueno. Des-  
pués de dos horas, la solución es concentrada por evapo-  
ración en vacío hasta sequedad. Se tritura el residuo  
oleoso en primer término con agua y se le recoge en éter,  
tras haber separado por decantación la solución sobrena-  
10 dante. La solución etérea se lava sucesivamente con agua,  
con amoníaco 2 N (pasando a disolución un precipitado  
que se separa entre las fases) y nuevamente con agua. La  
solución en éter secada con sulfato de magnesio se lleva  
a pH 6 con ácido clorhídrico isopropanólico 4 N. En este  
15 caso la mezcla de los clorhidratos de los compuestos diás-  
tereoisómeros citados se separa por cristalización. Se  
filtra con succión y se lava con éter.

En el cromatograma en capa delgada sobre gel  
de sílice G, Merck, con acetato de butilo: ciclohexano  
20 = 9:1 el producto cristalizado muestra dos manchas de  
igual intensidad con los valores de  $R_f$  aproximados de  
0,45 y 0,55.

b) Desdoblamiento de d- y l-1-(4-amino-3-clo-  
ro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-[-(-)-men-  
25 toxi-carbonil]-etanol

# 425791



3,0 g de la mezcla de los clorhidratos arriba  
obtenidos de d- y l-1-(4-amino-3-cloro-trifluorometil-  
-fenil)-2-ter.-butilamino-O- $\left[(-)\text{-mentoxi-carbonil}\right]$ -eta-  
5 nol son suspendidos en un poco de agua, cubiertos con  
éter, mezclados con 5,0 ml de amoníaco 2 N y agitados,  
hasta tanto que se ha disuelto la totalidad. Se separa  
la fase etérea, se la lava con agua, se seca sobre sul-  
fato de magnesio y se concentra por evaporación en va-  
cío. El residuo oleoso es cromatografiado sobre una co-  
10 lumna de gel de sílice (6,5 cm de diámetro, 107 cm de  
longitud, 2,2 kg de gel de sílice) con una mezcla de ace-  
tato de butilo y ciclohexano (19:1) (velocidad de flujo  
120 ml/hora). Las fracciones con sustancia pura, de va-  
lor  $R_f$  0,55, son reunidas y liberadas de disolvente en  
15 vacío. El residuo es cristalizado en éter de petróleo  
(punto de ebullición: 40-60°C). Se obtiene d-1-(4-amino-  
3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-O-  
 $\left[(-)\text{-mentoxi-carbonil}\right]$ -etanol.

Punto de fusión: 95,5-96,5°C

20  $\left[\alpha\right]_{364}^{20} = + 74,1^{\circ}$  (c = 1,0; en cloroformo).

Después de haber aislado las fracciones que  
contienen mezclas de los compuestos diastereoisómeros y  
que pueden ser conducidas a una un desdoblamiento por  
cromatografía adicional, las fracciones que contienen  
25 sustancia casi pura, con el valor  $R_f$  0,45, son reunidas

425791



5 y concentradas por evaporación en vacío. Por medio de una recristalización del residuo obtenido en éter de petróleo se obtiene 1-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-((-)-mentoxi-carbonil)-etanol cromatográficamente puro.

Punto de fusión: 102-104°C.

$$[\alpha]_{D}^{20} = 273,5^{\circ} \text{ (c = 1,0; en cloroformo)}$$

c) d-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

10 1,6 g de d-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-((-)-mentoxi-carbonil)-etanol son disueltos en 16 ml de metanol y dejados reposar a aproximadamente 20°C durante 65 horas. Se concentra por evaporación en vacío y se purifica el residuo  
15 por cromatografía en columna (sobre gel de sílice; en cloroformo: metanol: amoníaco concentrado = 90:10:1). Las fracciones con la sustancia deseada son reunidos y concentrados en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, y la solución se mezcla con la cantidad  
20 calculada de ácido clorhídrico 4 N en isopropanol, separándose por cristalización el clorhidrato del compuesto citado.

Punto de fusión: por encima de 194°C lenta descomposición.

25  $[\alpha]_{D}^{20} = + 154,9^{\circ} \text{ (c = 1,0; en metanol).}$

425791



d) 1-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

Preparado a partir de 1,58 g de 1-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-  
5 -[(-)-mentoxi-carbonil]-etanol por solvólisis con metanol y purificación por cromatografía de modo análogo al Ejemplo para el compuesto enantiómero.

Punto de fusión del clorhidrato: por encima de 194°C lenta descomposición.

10  $[\alpha]_D^{20} = -154,8^\circ$  (c = 1,0; en metanol).

Ejemplo 13

d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y 1-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

15 205 g de d,l-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y 118 g de ácido dibenzoil-D-tartárico son disueltos en 2,5 litros de etanol caliente, son filtrados y dejados reposar durante un día a la temperatura ambiente, para la cristalización.  
20 El producto obtenido es recristalizado seis veces en metanol-éter, obteniéndose el di-benzoil-D-tartrato de d-[1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol] puro de punto de fusión: 206-208°C (con descomposición).

25  $[\alpha]_D^{20} = + 332,9^\circ$  (c = 2,0; metanol).

425791



La sal es disuelta, bajo calentamiento, en me  
tanol y en amoníaco concentrado y la base es llevada a  
cristalización por adición de agua. La base obtenida se  
disuelve en etanol absoluto, se neutraliza con ácido  
5 clorhídrico etanólico absoluto y se completa la crista-  
lización del clorhidrato de d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluor-  
ro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por adición de éter.

Punto de fusión: 234-235°C (con descomposición).

$\left[ \frac{\infty}{364} \right]_{20}^{\infty} = + 132,0^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

10 Las aguas madres del precipitado del di-benzoil-  
-D-tartrato de d- $\left[ \frac{\infty}{364} \right]$ -1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-  
ter.-butilamino-etanol $\left[ \frac{\infty}{364} \right]$  y las de la primera cristaliza-  
ción son reunidas, concentradas hasta un menor volumen  
y, mediante adición de amoníaco concentrado y agua, se  
precipita la base. 140 g de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-  
15 fenil)-2-ter.-butilamino-etanol así obtenido (enriqueci-  
do con forma 1) son disueltos en 1,8 litros de etanol ab-  
soluta y mezclados con una solución de 82 g de ácido di-  
-benzoil-L-tartárico en 500 ml de etanol absoluto, son  
concentrados hasta un volumen de 1 litro y dejados repo-  
20 sar a la temperatura ambiente durante tres días para la  
recristalización. El producto obtenido es recristalizado  
seis veces en metanol/éter. De este modo se obtiene el  
di-benzoil-L-tartrato de 1- $\left[ \frac{\infty}{364} \right]$ -1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-  
-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol $\left[ \frac{\infty}{364} \right]$  en forma pura.

25 Punto de fusión: 204-206°C (con descomposición).

425791



5  $[\alpha]_{364}^{20} = -330,2^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

La sal se disuelve en metanol y amoníaco concentrado bajo calentamiento y se precipita la base por adición de agua. La base obtenida es disuelta en etanol absoluto, neutralizada con ácido clorhídrico etanólico absoluto y se lleva a cristalización, por adición de éter, el clorhidrato de 1-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol.

10 Punto de fusión: 218-220°C (con descomposición).

$[\alpha]_{364}^{20} = 133,9^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

Ejemplo 14

d-1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

15 Punto de fusión del clorhidrato: 210-211°C (con descomposición).

$[\alpha]_{364}^{20} = + 139,7^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

20 Preparado a partir de d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por cristalización fraccionada del di-benzoil-D-tartrato de modo análogo al Ejemplo 13.

1-1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

25 Punto de fusión del clorhidrato: 209-210°C (con descomposición).

425791



5  $\left[ \frac{\infty}{\infty} \right] \frac{20}{364} = +139,2^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

Preparado a partir de d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por cristalización fraccionada del di-benzoil-L-tartrato de modo análogo al Ejemplo 13.

Ejemplo 15

d-1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 197-199°C

10 (con descomposición).

$\left[ \frac{\infty}{\infty} \right] \frac{20}{364} = + 59,9^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

Preparado a partir de d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por cristalización fraccionada del di-benzoil-D-tartrato de modo análogo al Ejemplo 13.

15

l-1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 199-202°C

(con descomposición).

20  $\left[ \frac{\infty}{\infty} \right] \frac{20}{364} = -59,85^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol).

Preparado a partir de d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilaminoetanol por cristalización fraccionada del di-benzoil-L-tartrato de modo análogo al Ejemplo 13.

25

425791



Ejemplo 16

1-(4-amino-3-bromo-5-carbamoil-fenil)-2-dimetilamino-  
-etanol

5 2 g de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-  
dimetilamino-etanol son puestos en ebullición durante  
4 horas con una solución de 5 g de hidróxido de sodio  
en 120 ml de etanol al 50%. Se separa el etanol por des-  
tilación, la solución acuosa remanente se diluye con  
100 ml de agua, y se extrae 3 veces con cloroformo. La  
10 solución en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio  
y concentrada por evaporación en vacío. El residuo so-  
lidifica y luego es recristalizado en cloroformo.

Punto de fusión: a partir de 93°C (con des-  
composición).

15

Ejemplo 17

1-(4-amino-3-bromo-5-carboxi-fenil)-2-dimetilamino-eta-  
nol

20 2 g de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-  
dimetilamino-etanol son puestos en ebullición durante 4  
horas con una solución de 5 g de hidróxido de sodio en  
120 ml de etanol al 50%. Se separa el etanol por desti-  
lación, la solución acuosa remanente se diluye con 100  
ml de agua y se extrae tres veces con cloroformo. La fa-  
se acuosa es neutralizada, concentrada hasta sequedad,  
25 el residuo es tratado con etanol, separado por filtra-

425791



ción, el producto filtrado es concentrado, y el residuo es tratado nuevamente con etanol y luego separado por filtración. Al concentrar por evaporación el último producto filtrado queda un residuo de 1-(4-amino-3-bromo-5-carboxi-fenil)-2-dimetilamino-etanol, que funde a 240-250°C (con descomposición), y cuya estructura fue comprobada por su espectro de IR y su espectro de UV.: IR (KBR): COO<sup>-</sup> a 1.620 cm<sup>-1</sup>, NH<sup>+</sup> a 2.000-3.500 cm<sup>-1</sup>. UV (en etanol) : máximos a 220 y 330-340 nm, meseta a 250 nm.

Ejemplo 18

5-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-ter.-butil-1,3-oxazolidina

1,35 g de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 30 ml de benceno y son mezclados con 1,2 ml de solución acuosa al 40% de formaldehído. Se concentra a la presión normal hasta la mitad de volumen, se mezcla con aproximadamente 35 ml de benceno y se pone en ebullición a reflujo durante 5 horas. Luego se añaden a esto 1,5 ml más de solución de formaldehído y se repite el procedimiento descrito todavía tres veces más. Se lleva hasta sequedad en vacío, se disuelve en éter y se separa por filtración de algunos flóculos insolubles. El producto filtrado es acidificado débilmente con ácido clorhídrico etéreo y el

425791



producto precipitado es cristalizado por fricción. Se filtra con succión y se recristaliza en acetona/éter. El clorhidrato obtenido del compuesto arriba citado funde a 163-165°C (con descomposición).

5

Ejemplo 19

5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-oxazolidina.

---

Punto de fusión del diclorhidrato: 164-178°C (con descomposición).

10

Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y solución al 40% de formaldehído de modo análogo al Ejemplo 18.

Ejemplo 20

15

2-etil-5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-oxazolidina

---

20

5 g de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 100 ml de benceno. A esto se añaden 5 g de propionaldehído y se calienta durante 6 horas en el separador de agua a la temperatura de reflujo. Después de esto se agregan nuevamente 5 g de propionaldehído y se continúa calentando durante 3 horas más. Después del enfriamiento se concentra hasta sequedad en vacío y se cromatografía el residuo sobre una columna de cromatografía, rellena con 50 g de gel de sílice, utilizándose benceno en calidad de agente de elu-

25

425791



ción. Los eluatos que contienen la sustancia son reunidos y concentrados por evaporación en vacío hasta sequedad, resultando el compuesto citado en forma de espuma.

Comprobación de la estructura por espectro de

5 RMN (en  $\text{CDCl}_3$ ):

0,7 - 1,8 ppm multiplete  $\sphericalangle 14$  protones,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  y  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ;

2,5 - 2,95 y 3,1 - 3,7 ppm 2 multipletes  $\sphericalangle 2$  protones  
 $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$ ;

10 4,0 - 4,3 ppm singulete  $\sphericalangle 2$  protones,  $\text{NH}_2$ ;

4,4 - 5,2 ppm multiplete  $\sphericalangle 2$  protones,  $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$  y  
 $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;

6,8 - 7,35 ppm multiplete  $\sphericalangle 2$  protones aromáticos.

15 Ejemplo 21

5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-2-iso  
 propil-oxazolidina

Preparada a partir de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol e isobutiralde  
 20 hido de modo análogo al Ejemplo 20.

Sustancia amorfa; comprobación de la estructura por espectro de RMN (en  $\text{CDCl}_3$ ) 0,85-1,2 ppm multiplete  $\sphericalangle 15$  protones,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  y  $>\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;

1,5-1,85 ppm multiplete  $\sphericalangle 1$  protón,  $>\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;

25 2,5 - 2,9 y 3,2 - 3,7 ppm 2 multipletes  $\sphericalangle 2$  protones,



425791



de 1973, N° P 23 51 281.4

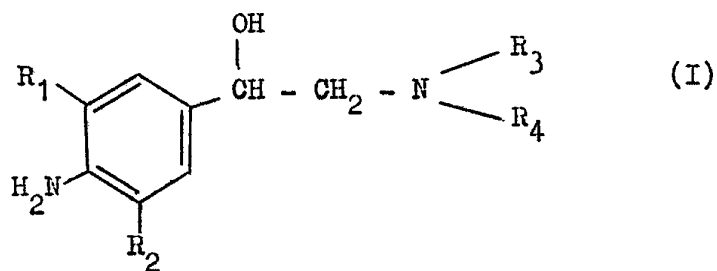
5

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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amino-fenil-etanolaminas de la fórmula general I

15



20

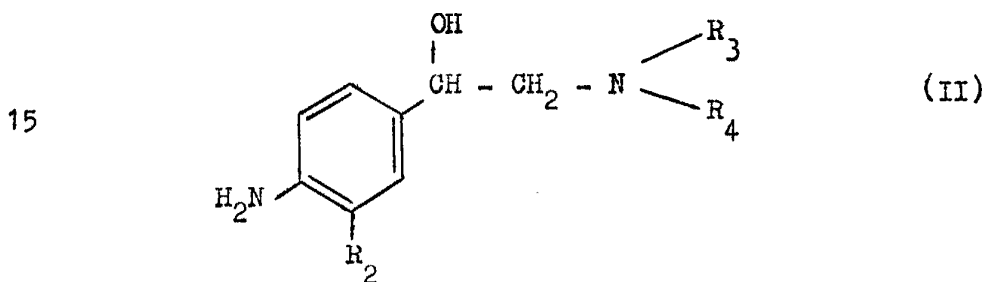
en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de cloro, bromo o yodo; R<sub>2</sub> significa un átomo de flúor, un grupo alcohol de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo, aminoalcoholo, dialcoholamino

1-4-74

*mle*



alcoholo, trifluorometilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi,  
 carbalcoxi o carbamoilo;  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales  
 o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos al-  
 cohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de  
 5 carbono, grupos hidroxialcoholo, cicloalcoholo, cicloal-  
 cohilalcoholo o grupos aralcoholo eventualmente sustitui-  
 dos, así como de sus antípodas ópticamente activos y de  
 sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o  
 inorgánicos fisiológicamente compatibles, caracterizado  
 10 porque se somete a halogenación un compuesto de la fórmu-  
 la general II,



20 en la que  $R_2$  hasta  $R_4$ , son como se han definido inicial-  
 mente; y un compuesto de la fórmula general I, obtenido  
 de acuerdo con procedimiento, en que  $R_2$  representa un  
 grupo ciano, es transformado a continuación en caso de-  
 seado, por medio de hidrólisis, en el correspondiente  
 25 compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_2$  repre-

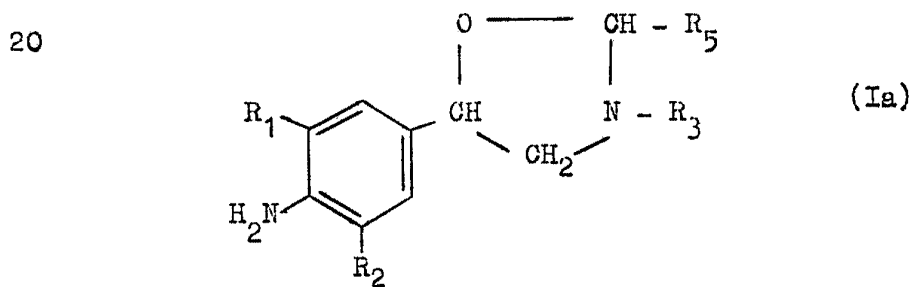
425791



5 presenta un grupo carbamoilo o carboxilo, y/o un compuesto  
 obtenido de la fórmula general I, en la que  $R_2$  signifi-  
 ca un grupo carbamoilo o carbalcoxi, es transformado en  
 caso deseado en el correspondiente compuesto de la fór-  
 mula general I, en la que  $R_2$  significa un grupo carboxi-  
 lo, por medio de hidrólisis, y/o un compuesto obtenido  
 de la fórmula general I es desdoblado en caso deseado  
 en sus antípodas ópticamente activos y/o un compuesto de  
 la fórmula general I, en la que  $R_3$  o  $R_4$  representa un  
 10 átomo de hidrógeno es transformado en caso deseado por  
 reacción con un aldehído de la fórmula general IV



15 en la que  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo  
 alcoholo de cadena recta o ramificada, en una oxazolidi-  
 na de la fórmula general Ia



25

*MGE*

425791

30 MAR 1974



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  así como  $R_5$  son como inicialmente se han definido, y/o en caso deseado se transforma en una sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamente compatible.

5                    2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

10                    3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la halogenación se lleva a cabo con cloro, bromo, yodo, tribromofenolbromo o yodo dicloruro de fenilo, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria o de una sal de metal pesado, tal como óxido de mercurio divalente y a temperaturas entre 0 y 50°C.

15                    4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un racemato obtenido de la fórmula general I es desdoblado a continuación, en caso deseado, mediante desdoblamiento de racemato o una mezcla de los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general III

20

25

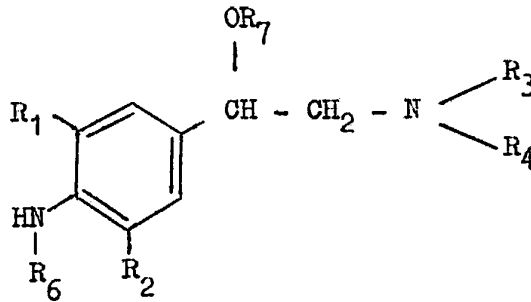
*m/e*

1-4-74

425791



5



(III)

10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido inicialmente,  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, y  $R_7$  significa un radical acilo quiral, es desdoblado en sus diastereoisómeros puros y a continuación el radical  $R_7$  así como eventualmente  $R_4$ , siempre que éste represente un radical bencilo eventualmente

15 sustituido y  $R_6$ , siempre que éste no signifique hidrógeno, son separados.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el desdoblamiento de racemato se efectúa por medio de cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras.

25 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque en calidad de ácidos auxiliares ópticamente activos se utilizan ácido D(-)-tartárico, ácido L(+)-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-camfo-10-sulfónico, áci

*mE*

425791



do L(-)-málico, ácido L(+)-mandélico, ácido d- $\alpha$ -bromo-  
-camfo- $\gamma$ -sulfónico o ácido l-quinico.

5 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>,  
caracterizado porque el desdoblamiento de una mezcla de  
los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general  
III se efectúa por cristalización fraccionada y/o por  
cromatografía en columna en presencia de un material de  
soporte inerte.

10 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>,  
caracterizado porque el desdoblamiento de racemato se  
efectúa por cromatografía en columna en presencia de un  
material de soporte ópticamente activo.

15 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la subsiguiente transfor-  
mación de un compuesto de la fórmula general I en una  
oxazolidina de la fórmula general Ia se lleva a cabo en  
condiciones de separación de agua y a temperaturas has-  
ta del punto de ebullición del disolvente utilizado, por  
ejemplo a temperaturas entre 20<sup>o</sup> y 100<sup>o</sup>C.

20 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 9<sup>a</sup>,  
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en pre-  
sencia de sulfato de cobre divalente anhidro o con ayuda  
de un separador de agua.

25 11<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nue-  
vas amino-fenil-etanolaminas.

1-4-74

*ME*

425791



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

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 30 ABR, 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

*ME*

1-4-74  
GAM/.