

425792



F.C. 23-I-76

92

425792

P.- 56.989

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

CO7C/AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach an der Riss, Repúbli-
ca Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
AMINO-FENIL-ETANOLAMINAS"
(Clase Internacional CO7c)

11.4.74
H.M.C.

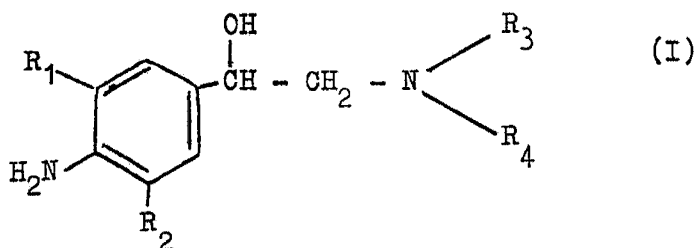
- 1 -

425792



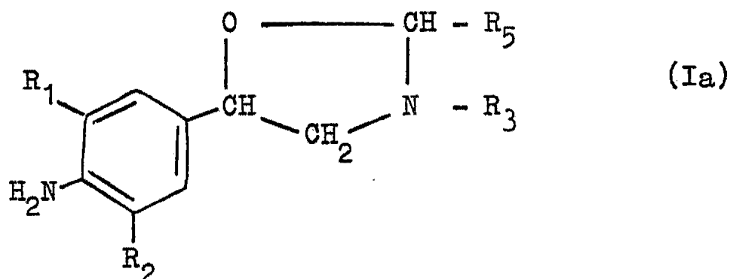
Objeto de la presente solicitud son nuevas amino-fenil-etanolaminas de la fórmula general I,

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, así como modos de procedimiento para su preparación.

25 En las fórmulas generales I y Ia antedichas R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro,

425792



bromo, yodo o un grupo ciano;

R_2 significa un átomo de flúor, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo, aminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, trifluorometilo, alcoxi, nitro, 5 ciano, carboxi, carbalcoxi o carbamoilo;

R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, 10 grupos hidroxialcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alquenilo, alquinilo o grupos aralcoholo eventualmente sustituidos; y

R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada.

15 Los compuestos de las fórmulas generales I y Ia anteriores poseen valiosas propiedades farmacológicas, además de un efecto analgésico, uteroespasmolítico y antiespástico sobre la musculatura estriada transversal, en especial efectos β_2 -miméticos y/o β_1 -bloqueadores, predominando uno u otro 20 de los efectos dependiendo de su sustitución. Los compuestos d(+) tienen especialmente un efecto selectivo sobre los β_1 -receptores y los compuestos l(-) tienen especialmente un efecto preferido sobre 25 los β_2 -receptores.

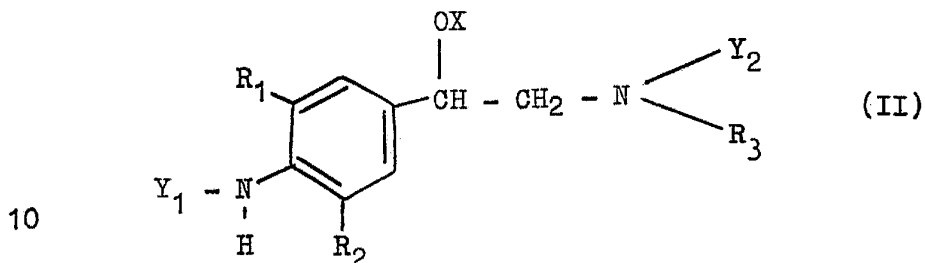
425792



Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con

Separación de uno o varios radicales protectores desde un compuesto de la fórmula general

5 II



15 en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente, X significa un radical protector para un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno; Y_1 significa un radical protector para un grupo amino o un átomo de hidrógeno; Y_2 significa un radical protector para un grupo amino o posee los significados citados al comienzo para R_4 , pero en que por lo menos uno de los radicales X, Y_1 y/o Y_2 debe representar uno de los radicales protectores arriba citados.

20

Para Y_1 y/o Y_2 entran en consideración especialmente los significados de un radical acilo, por ejemplo los significados de radical acetilo, benzoilo o para-toluensulfonilo, o el significado del radical bencilo, y para X entra en considera-

25

425792



ción el significado de un radical acilo, por ejemplo el radical acetilo, benzoilo o para-toluensulfonilo, o el significado del radical trimetilsililo, bencilo o tetrahidropiraniilo-(2).

5 Si Y_1 y/o Y_2 significan por ejemplo un radical acilo cualquiera, la separación de este radical se efectúa por hidrólisis, por ejemplo con ácido clorhídrico etanólico o con lejía de sosa a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado. Si en este caso en un compuesto de 10 la fórmula general II R_2 significa un grupo ciano, éste puede ser saponificado al mismo tiempo para formar un grupo carbamoilo o carboxilo, y si R_2 significa un grupo carbalcoxi o carbamoilo, éstos pueden ser saponificados al mismo tiempo para formar 15 el grupo carboxilo.

Si X , Y_1 y/o Y_2 en un compuesto de la fórmula general II, en que R_2 no representa ningún grupo nitro, significan por ejemplo un radical bencilo, la separación de este radical se efectúa por 20 hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón u óxido de paladio hidratado sobre sulfato de bario, platino o níquel Raney, preferiblemente en 25 un disolvente tal como metanol, metanol/ácido clorhí-

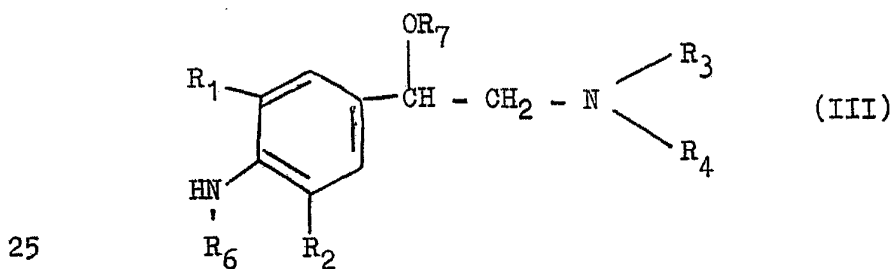
425792



drico o etanol, a la temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas y a la presión normal o con una ligera sobrepresión. Durante la reacción, los radicales alquinilo o alquenilo que se han citado con ocasión de la definición de los radicales R_3 y/o R_4 pueden ser transformados al mismo tiempo en los correspondientes radicales alcoholo.

Si X significa por ejemplo un radical acilo cualquiera, el grupo trimetilsililo o el grupo tetrahidropiraniolo-(2), la separación de estos radicales se efectúa por hidrólisis, preferiblemente en presencia de un ácido, y a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

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



425792



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, y subsiguiente separación de los radicales
5 R_7 , R_6 y R_4 , caso de que R_6 signifique un radical acilo y R_4 signifique un radical bencilo eventualmente sustituido.

Como radicales acilo quirales R_7 entran en consideración en este caso en especial radicales
10 α -aminoacilo ópticamente activos protegidos en el átomo de nitrógeno, por ejemplo el radical N-bencilo-xicarbonil-L-alanilo o radicales terpeniloxicarbonilo ópticamente activos, por ejemplo el radical (-)-mentiloxicarbonilo.

15 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
20 un material de soporte inerte.

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, eventualmen-
25 te en presencia de un ácido o una base y a tempera-

425792



turas entre 0° y 100°C.

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, tetra-
5 hidrofurano o dioxano y convenientemente a temperaturas entre -20° y +20°C. Si en este caso R_2 , en un compuesto de la fórmula general III, significa el grupo ciano, éste puede ser reducido conjuntamente
10 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.

Si R_4 significa un radical bencilo eventualmente sustituido la separación de éste en com-
15 puestos 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
20 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
25 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- α -bromo-camfo- π -sulfónico o ácido l-quinico. El desdoblamiento de racemato se puede efectuar también, no obstante, por cromatografía en columna en presencia de un material de soporte ópticamente activo, por ejemplo en presencia de acetilcelulosa.

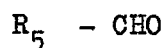
Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que R_2 representa un grupo ciano, éste puede ser transformado en el correspondiente grupo carbamoilo, y/o si representa un compuesto carbamoílico o carbalcoxílico, éstos pueden ser transformados en el correspondiente compuesto carboxílico de la fórmula general I por medio de hidrólisis, y/o si se obtiene un

425792



compuesto de la fórmula general I, en que R_3 o R_4 representan un átomo de hidrógeno, éste puede ser transformado en caso deseado, con un aldehído de la fórmula general IV

5



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

10

La reacción con un aldehído 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 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.

20

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 compati-

25

425792



bles 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 5 do 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.

10 Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida se obtienen por reacción de las correspondientes 2-halógeno-acetofenonas con las correspondientes aminas y subsiguiente reducción de las ce- 15 tonas obtenidas, por ejemplo con borohidruro de sodio, o también mediante halogenación de un correspondiente compuesto o por reducción catalítica de un correspondiente compuesto 4-nitro-fenílico.

Los productos de partida utilizados no ne- 20 cesitan ser preparados en forma pura en todos los casos, sino que también pueden ser utilizados convenientemente en forma de productos brutos.

Tal como ya se ha citado inicialmente, los nuevos compuestos de las fórmulas I y Ia tienen va- 25 liosas propiedades farmacológicas, especialmente un

425792



efecto β_2 -mimético y/o β_1 -bloqueador, predominando uno u otro de los efectos dependiendo de su sustitución. Los compuestos d(+) tienen especialmente un efecto selectivo sobre los β_1 -receptores y los
5 compuestos l(-) tienen un efecto preferido sobre los β_2 -receptores.

Por ejemplo, las sustancias:

- A = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-
2-ter.-butilamino-etanol,
- 10 B = Diclорhidrato de 5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butiloxazolidina,
- 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,
15
- E = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol,
- F = Bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol,
- 20 G = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol,
- H = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol,
- I = 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butil-
25 amino-etanol,

425792



- J = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-
2-ter.-butilamino-etanol,
- K = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-
2-ciclobutilamino-etanol,
- 5 L = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-
2-ciclopropilamino-etanol,
- M = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-ciano-fenil)-
2-isopropilamino-etanol,
- N = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-ciano-fenil)-
10 2-ter.-butilamino-etanol,
- O = Bromhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ci-
clobutilamino-etanol,
- P = 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ter.-pentilamino-eta-
nol,
- 15 Q = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-
2-propilamino-etanol,
- R = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-
2-sec.-butilamino-etanol,
- S = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-
20 2-(hidroxi-ter.-butilamino)-etanol,
- T = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-
2-ter.-pentilamino-etanol,
- U = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-
2-ciclopentilamino-etanol,
- 25 V = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-

425792



2- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilendioxfenil)-2-propilamino $\sqrt{7}$ -etanol,

W = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol,

5 X = Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol,

Y = 1-(4-amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol, y

10 Z = 1-(4-amino-3-cloro-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol,

fueron investigados en cuanto a su efecto sobre los β_1 -receptores.

El efecto β_1 -bloqueador fue ensayado como antagonismo frente a la taquicardia en gatos narcotizados provocada por una dosis normalizada de 15 1,0 γ /kg i.v. de sulfato de N-isopropil-noradrenalina. A partir de la debilitación porcentual promediada, lograda con las diferentes dosis, del aumento de frecuencia cardiaca debido al sulfato de N-isopropilnoradrenalina se determinó una DE₅₀ por medio de extrapolación gráfica (véanse Tablas II y III). 20

El efecto β_2 -mimético fue ensayado como antagonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado, provocado por administración i.v. de 20 25 γ /kg de acetilcolina en la disposición de ensayo

425792



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).

El efecto β_2 -bloqueador fue ensayado como antagonismo frente al efecto broncolítico que se observa en cobayas narcotizados con 5 γ /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 γ /kg i.v. de acetilcolina (véase Tabla III).

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).

425792



Tabla I

5	Sustancia	Efecto β_2 -mimético			Duración del efecto en minutos
		n_1	n_2	DE ₅₀ γ /kg i.v.	
	A	9	5	8,3	>150
	B	5	4	6,7	>110
	C	5	4	24,0	>50
10	D	5	4	19,0	>120
	E	6	3	18,0	>80
	G	10	5	19,5	>130
	H	5	5	6,8	>125
	I	11	4	0,20	>95
15	J	5	4	4,8	>40
	K	6	3	58,0	>50
	M	6	4	0,08	>40
	N	5	3	0,32	>40
	O	5	3	6,9	40
20	P	5	4	3,6	65
	Q	5	3	27,0	50
	R	5	3	5,7	>80
	S	5	3	10,0	>65
	T	5	3	1,9	>40
25	U	4	4	9,8	>50

(Continúa)

425792



Tabla I (Continuación)

Sustancia	Efecto β_2 -mimético			Duración del efecto en minutos
	n_1	n_2	DE_{50} γ /kg i.v.	
V	6	4	2,7	>65
W	5	3	20,5	>50
X	6	3	11,3	>65
Z	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_{50} .

15 Tabla II

Sustancia	Efecto sobre los β_1 -receptores			DL_{50} mg/kg i.v.
	n_1	n_2	DE_{50} γ /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	4	5	13,5	69,2
F	3	5	35,0	-

(Continúa)

425792



Tabla II (Continuación)

Sustancia	Efecto sobre los β_1 -receptores			DL ₅₀	
	n ₁	n ₂	DE ₅₀ γ /kg i.v.	mg/kg i.v.	
5	G	5	5	11,5	36,5
	H	-	-	-	36,3
	I	5	5	0,74	60,0
	J	-	-	-	67,0
10	K	4	4	1,5	26,4
	L	6	5	1,3	45,2
	M	5	3	0,27	66,4
	N	6	4	0,022	58,4
	O	5	5	0,070	61,8
15	P	5	5	0,086	62,0
	Q	6	5	0,76	53,4
	R	6	6	0,32	40,4
	S	5	4	0,76	81,8
	T	5	4	0,45	33,7
20	U	6	4	0,70	39,1
	V	6	4	1,4	13,5
	W	6	5	0,078	38,5
	X	6	4	0,92	166,0
	Y	5	4	2,8	35,8
25	Z	6	4	4,5	42,4

425792



n_1 = número de los animales por dosis.

n_2 = número de las dosis.

Tabla III

5

Sustancia	Efecto bloqueador sobre los β_1 -receptores			Efecto bloqueador sobre los β_2 -receptores			DL ₅₀ mg/kg i.v.
	n_1	n_2	DE ₅₀ γ /kg i.v.	n_1	n_2	DE ₅₀ γ /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	3	1,5	4	1	>2 000	-
G-d(+)	8	4	12,5	5	1	>2 000	33,2

10

n_1 = número de los animales

15

n_2 = número de las dosis ensayadas con los diversos animales.

20

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 γ , pero preferiblemente es de 5 a 50 γ .

25

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

425792



Ejemplo 1

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

5 5,05 g de clorhidrato de 1-(4-acetilamino-
3-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son
puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas en
una mezcla de 50 ml de etanol y 50 ml de lejía de
sosa 4 N. Se expulsa el etanol en vacío y se filtra
con succión el producto cristalizado precipitado.
10 Después de recristalización en etanol/agua el pun-
to de fusión es de 145-147°C.

Para la transformación en el monoclorhi-
drato se disuelve en la cantidad calculada de áci-
do clorhídrico 1 N, se lleva hasta sequedad en va-
15 cío y se recristaliza en isopropanol/éter el residuo
sólido. Punto de fusión del clorhidrato: 172-174°C.
(con descomposición).

Ejemplo 2

1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-(N-bencil-N-
20 ter.-butil)-amino-etanol

0,5 g de 1-(4-acetilamino-3-trifluorometil-
fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol (pun-
to de fusión: 98-100°C) son puestos en ebullición a
reflujo durante 1 $\frac{1}{2}$ horas en una mezcla de 10 ml de
25 etanol y 10 ml de lejía de sosa 4 N. Se separa el

425792



etanol por destilación en vacío y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. El extracto orgánico es lavado con agua, secado y concentrado por evaporación en vacío. El residuo oleoso es homogéneo según cromatografía en capa delgada (gel de sílice; cloroformo : metanol = 19:1. Valor Rf: ~ 0,5).

Ejemplo 3

1-(4-amino-3-carboxi-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

0,3 g de 1-(4-acetilamino-3-carboxi-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 6 ml de etanol y mezclados con 4 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta durante 40 minutos a 70°C, se concentra hasta sequedad en vacío y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo : metanol = 3:2 en calidad de agente de elución. Se obtiene 1-(4-amino-3-carboxi-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol, cuya estructura fue comprobada mediante el espectro de resonancia nuclear (en CD₃OD) : 1,4 ppm singulete \int_9 protones, C(CH₃)₃, 3,3 ppm multiplete (2 protones, CH₂), 4,5 ppm multiplete (1 protón, CH), 6,8 - 7,8 ppm multiplete (3 protones aromáticos).

Ejemplo 4

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

425792



0,45 g de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol son disueltos en una ampolla piriforme de hidrogenación en 10 ml de metanol y 1,4 ml de ácido clorhídrico 1 N y son hidrogenados en presencia de 50 mg de catalizador de paladio/carbón (al 10%) hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, se concentra la solución por evaporación en vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y amoníaco 2 N. La fase orgánica lavada con agua es secada y concentrada nuevamente por evaporación en vacío. El residuo cristaliza en etanol/agua.

Punto de fusión: 145-147°C.

15

Ejemplo 5

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

0,76 g de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol son disueltos en una ampolla piriforme de hidrogenación en 20 ml de metanol y 1,95 ml de ácido clorhídrico 1 N y son hidrogenados en presencia de 80 mg de catalizador de paladio (al 10%) sobre carbón, hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Se hace cesar la hidrogenación, se elimina el catalizador por fil-

25



tración y se lleva al producto filtrado hasta sequedad en vacío. El residuo oleoso de concentración por evaporación se purifica sobre una columna con gel de sílice utilizando cloroformo: metanol: amoníaco concentrado = 80:20:1 en calidad de agente eluyente. Las fracciones que contienen sustancias son reunidas y liberadas de disolvente en vacío. La base cristalizada remanente del compuesto deseado es transformada en el clorhidrato con la cantidad calculada de ácido clorhídrico 1,07 N en isopropanol, y es recristalizada en acetato de etilo/éter.

Punto de fusión: 205-207°C (con descomposición).

Ejemplo 6

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

0,7 g de clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol son disueltos en 50 ml de metanol y 0,92 ml de ácido clorhídrico 2 N y son hidrogenados en presencia de 50 mg de paladio (al 10%) sobre carbón. La hidrogenación es hecha cesar tras la absorción de 41 ml en condiciones normales de hidrógeno; se separa del catalizador por filtración y se concentra el producto filtrado hasta sequedad en vacío. El re-

425792



siduo es disuelto en etanol y por adición de éter se precipita en forma de diclorhidrato.

Punto de fusión: a partir de 95°C (con descomposición).

5

Ejemplo 7

1-(4-amino-3-metoxi-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

8,5 g de 1-(4-amino-3-metoxi-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-aminoetanol son disueltos en 150 ml de metanol y son acidificados hasta pH 6 con ácido clorhídrico etanólico. Esta solución es mezclada con 1 g de paladio sobre carbón (al 10%) y es hidrogenada en un elemento agitador a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica hasta tanto que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Tras filtrar con succión el catalizador se concentra hasta un pequeño volumen. Los cristales separados son filtrados con succión y recristalizados en etanol. Los cristales incoloros del clorhidrato obtenido de la sustancia deseada funden a 174-176°C (con descomposición).

20

Ejemplo 8

1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 157-158°C (con descomposición).

25

Preparado a partir de 1-(4-acetilamino-3-

425792



fluoro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol y lejía de
sosa análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 9

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

5 Punto de fusión del clorhidrato: 196-197°C
(con descomposición).

Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-
amino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-ami-
no-etanol e hidrógeno activado catalíticamente, de
10 modo análogo al Ejemplo 7.

Ejemplo 10

2-etilamino-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 187-188°C
(con descomposición).

15 Preparado a partir de 1-(4-acetilamino-3-
fluoro-fenil)-2-etilamino-etanol y lejía de sosa aná-
logamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 11

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

20 Punto de fusión del clorhidrato: 156-158°C
(con descomposición).

Preparado a partir de 1-(4-acetilamino-3-
fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol y lejía de so-
sa análogamente al Ejemplo 1.

25

425792



Ejemplo 12

1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 153-155°C
(con descomposición).

5 Preparado a partir de 1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol y lejía de sosa análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 13

1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-etanol

10 Preparado a partir de 1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-etanol y lejía de sosa análogamente al Ejemplo 1.

Aceite; determinación de la estructura por espectro de IR y UV. IR (en CH₂Cl₂) : OH libre a 3,550 cm⁻¹, NH₂ a 3.370 y 3.450 cm⁻¹, OH asociado a 3.200-3.500 cm⁻¹, N(CH₃)₂ a 2.780 y 2.830 cm⁻¹, C = C aromático a 1.635 cm⁻¹; UV (en etanol) : máximos a 238 nm (E = 0,6) y 288 nm (E = 0,13).

Ejemplo 14

20 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-dietilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 122-125°C
(con descomposición).

Preparado a partir de 1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-dietilamino-etanol y lejía de sosa análogamente al Ejemplo 1.

425792



Ejemplo 15

1-(4-amino-3-dimetilaminometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

Punto de fusión: 55-59°C.

- 5 Preparado por saponificación de 1-(4-acetilamino-3-dimetilaminometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol con lejía de sosa etanólica análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 16

10 1-(4-amino-3-dimetilaminometil-fenil)-2-dimetilamino-etanol

Preparado por saponificación de 1-(4-acetilamino-3-dimetilaminometil-fenil)-2-dimetilamino-etanol con lejía de sosa etanólica análogamente al Ejemplo 1.

15

Comprobación de la estructura por espectro de RMN (en CDCl_3): 2,2 ppm. singulete \int_6 protones, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2,35 ppm singulete \int_6 protones, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1,6-2,9 ppm multiplete (2 protones, CH_2), 3,42 ppm singulete (2 protones, CH_2), 4,4-4,8 ppm multiplete (1 protón, CH), 6,6-7,18 ppm multiplete (3 protones aromáticos).

20

Ejemplo 17

25 1-(4-amino-3-hidroximetil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

425792



Punto de fusión: 123-128°C.

Preparado a partir de 1-(4-amino-3-hidroxi-
metilfenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol
con hidrógeno en presencia de paladio-carbón activo
5 análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 18

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

Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-
10 5-hidroximetil-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-ami-
no-etanol con hidrógeno en presencia de paladio-car-
bón activo análogamente al Ejemplo 4. Comprobación
de la estructura por espectro de RMN (en CDCl₃): 1,1
ppm singulete \int_9 protones, C(CH₃)₃ 7, 2,0-3,6 ppm mul-
15 triplete (2 protones, CH₂), 4,6 ppm singulete (2 pro-
tones, CH₂), 4,2-4,6-ppm multiplete (1 protón, CH),
6,9 ppm. duplete y 7,2 ppm duplete (2 protones aromá-
ticos).

Ejemplo 19

20 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-
butilamino-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 205-207°C
(con descomposición).

Preparado a partir de 2-ter.-butilamino-1-
25 \int_3 -cloro-4-(para-cloro-benzoilamino)-5-trifluorometil-

425792



fenil⁷-etanol y lejía de sosa análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 20

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

5 Punto de fusión del clorhidrato: 196-197°C
(con descomposición).

Preparado a partir de 1-(4-benzoilamino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y lejía de sosa análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 21

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

Punto de fusión del clorhidrato: 206-208°C
(con descomposición).

15 Preparado a partir de 2-ter.-butilamino-1-(3-cloro-5-fluoro-4-propionilamino-fenil)-etanol y lejía de sosa de modo análogo al Ejemplo 1.

Ejemplo 22

20 1-(4-amino-3-dietilaminometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

6,0 g de 1-(4-acetilamino-3-dietilaminometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son puestos en ebullición a reflujo durante 35 horas en una mezcla de 50 ml de etanol y 50 ml de lejía de sosa 4 N. A
25 continuación se separa el etanol por destilación, se

425792



diluye con agua y se extrae dos veces con cloroformo. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio y concentrada. Después de purificación por cromatografía en columna (sobre gel de sílice; con metanol)
5 el 1-(4-amino-3-dietilaminometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol cristaliza en éter de petróleo. Punto de fusión: 86-90°C.

Ejemplo 23

1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-
10 etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 152-154°C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-acetilamino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol de modo análogo al Ejemplo 1,
15 o a partir de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-isopropil)-amino-etanol de modo análogo al Ejemplo 4.

De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

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

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

425792



- 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).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 164-166°C (con descomposición).
- 10 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol. Punto de fusión: 199-201°C. Bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 174-175°C (con descomposición).
- 15 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 descomposición).
- 20 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 177-178°C. Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilaminoetanol. Punto de fusión: 25 176-178°C (con descomposición).

425792



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

Ejemplo 24

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

Punto de fusión: 148-149°C.

Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-acetilamino-3-cloro-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol de modo análogo al Ejemplo 1.

De manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

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

15 Ejemplo 25

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

0,5 g de 1-acetoxi-1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-dimetilamino-etanol (punto de fusión 120-124°C) son agitados durante 1 hora a 20°C en lejía de sosa metanólica. Se mezcla con agua, se separa el metanol por destilación en vacío, la fase acuosa remanente se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío hasta sequedad, se recoge el residuo en iso-

425792



propanol y se lleva el clorhidrato del 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-dimetilamino-etanol a cristalización por adición de ácido clorhídrico isopropánico. Punto de fusión: 187-189°C.

5 Ejemplo 26

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

7 g de 1-acetoxi-1-(4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-dimetilaminoetano son disueltos en 100 ml de metanol. A esta solución se añaden 5 ml de solución acuosa 10 N de NaOH y se deja reposar durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación se diluye con solución saturada de sal común y se extrae con cloroformo hasta agotamiento. La solución en cloroformo es lavada con solución saturada de sal común, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío hasta sequedad. Se obtiene un aceite incoloro.

Comprobación de la estructura por espectro de RMN (en CD₃OD):

20 2,2-2,65 ppm multiplete/8 protones; N-CH₃ y N-CH-CH₂-N^{OH}; 4,6 - 4,9 ppm multiplete/4 protones; 3 protones de intercambio y ^{OH}-CH-CH₂-N^{OH}; 7,15 - 7,4 ppm multiplete/2 protones aromáticos.

Ejemplo 27

25 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-

425792



etanol

0,5 g de N-acetil-N- $\sqrt{2}$ -acetoxi-2-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-etil-ter.-butilamina (punto de fusión: 160-162°C) son agitados a 20°C durante $\frac{1}{2}$ hora con lejía de sosa metanólica. Se mezcla con agua, se separa el metanol por destilación en vacío, la fase acuosa remanente se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se cristaliza en etanol; se obtiene 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 131-135°C.; punto de fusión del clorhidrato: 204-207°C.

Análogamente a los Ejemplos 25 a 27 se prepararon los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 196-197°C (con descomposición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 152-154°C (con descomposición).

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

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-

425792



- 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
5 (con descomposición).
- 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-
10 ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 207-208°C
(con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-
ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 164-166°C
(con descomposición).
- 15 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-ciano-5-fluoro-fenil)-2-
isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 182-184°C
20 (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-
ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 242-243°C
(con descomposición).
- Bromhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclobutil-
25 amino-etanol. Punto de fusión: a partir de 193°C (con

425792



- descomposición).
- 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol.
Punto de fusión: 143°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-
5 propilamino-etanol. Punto de fusión: 187-189°C.
- Diclorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-
sec.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 190-191°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-
(hidroxi-ter.-butilamino)-etanol. Punto de fusión:
10 228-230°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).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-
15 ciclopentilamino-etanol. Punto de fusión: 138-144°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-
1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilamino7-etanol. Pun-
to de fusión: 189-192°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-
20 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-
ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 215-216°C
25 (con descomposición).

425792



- Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 251-253°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-
5 ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 172-174°C (con descomposición).
- Bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 174-175°C (con descomposición).
- 10 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-isopropilaminoetanol. 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 descomposición).
- 15 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 177-178°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión:
20 176-178°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-3-trifluorometil-fenil)-2-isopropil-aminoetanol. Punto de fusión: 177-179°C (con descomposición).
- 1-(4-amino-3-cloro-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-
25 etanol. Punto de fusión: 148-149°C.

425792



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

Ejemplo 28

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

a) 1-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol y d-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-
10 (N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-l-alanil)-etanol

A una solución de 15 g de N-carbobenzoxi-L-alanina en 300 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden 14,5 g de N,N'-carbonildiimidazol y se agita
15 durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación se añade gota a gota una solución de 10 g de d,l-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto y un trozo de sodio del tamaño de un
20 guisante y se agita durante 12 días a la temperatura ambiente. Después de este período de tiempo se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se reparte entre cloroformo y agua. La fase en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada en
25 vacío hasta sequedad. Los dos ésteres diastereoisóme-

425792



ros presentes en la mezcla, que se han obtenido de este modo, muestran diferentes valores de R_f en la cromatografía en capa delgada (gel de sílice G, Merck; cloroformo: acetona = 10:1).

5 El antedicho residuo de concentración por evaporación es purificado sobre una columna de cromatografía con gel de sílice, sin separar los ésteres diastereoisómeros (500 g de gel de sílice; agente de elución: cloroformo: acetona = 10:1).

10 Las fracciones que contienen sustancia son concentradas hasta sequedad en vacío y son re-cristalizadas en éter. Se obtienen cristales incoloros, que consisten en 1-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carboben-
15 zoxi-L-alanil)-etanol puro. $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$ (c = 2,0; en metanol); valor $R_f = 0,27$.

Las aguas madres obtenidas anteriormente son concentradas en vacío hasta sequedad. Sobre una columna de cromatografía (100 g de gel de sílice; agen-
20 te de elución: cloroformo: acetona = 20:1) se aísla el éster diastereoisómero con el valor mayor de R_f ($R_f = 0,33$): aceite incoloro, que consiste en d-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol.
25 $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ (c = 2,0; en metanol); valor $R_f = 0,33$.

425792



b) 1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-bu-
tilamino-etanol

2 g de 1-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-
2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-
5 alanil)-etanol son disueltos en 60 ml de etanol. La
solución es mezclada con 20 ml de lejía de sosa 5N
y es calentada durante 4 horas a la temperatura de
reflujo. Tras enfriar se reparte entre cloroformo y
agua y la fase acuosa es extraída cuatro veces más
10 con cloroformo. Las soluciones en cloroformo reuni-
das son secadas sobre sulfato de sodio y concentra-
das hasta sequedad en vacío. El residuo, que consis-
te en 1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-
ter.-butil)-aminoetanol, es disuelto en 50 ml de me-
15 tanol y acidificado hasta pH 6 con ácido clorhídri-
co etéreo, es mezclado con 0,2 g de paladio (al 10%)
sobre carbón y es hidrogenado a la temperatura am-
biente y una presión de 5 atmósferas en un sistema
de aparatos de Parr, hasta que ya no se absorbe na-
20 da más de hidrógeno. Tras filtrar con succión el ca-
talizador se concentra hasta sequedad en vacío, y
el residuo sólido, que consiste en clorhidrato de
1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-eta-
25 nól, es llevado a cristalización en isopropanol des-
pués de haber añadido éter.

425792



Punto de fusión: 199-200°C (con descomposición). $[\alpha]_{D}^{20} = -132,3^{\circ}$ (c = 1,0; en metanol).

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

5 El d-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol oleoso arriba obtenido es disuelto en 30 ml de etanol. La solución es mezclada con 10 ml de lejía de sosa 5 N y es calentada durante 4 horas
10 a la temperatura de reflujo. Tras enfriar se reparte entre cloroformo y agua, y se extrae la fase acuosa cuatro veces más con cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas hasta sequedad en vacío. El re-
15 siduo, que consiste en d-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol, es disuelto en 25 ml de metanol y acidificado hasta pH 6 con ácido clorhídrico etéreo, es mezclado con 0,1 g de paladio (al 10%) sobre carbón y es hidrogenado a la
20 temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión en un sistema de aparatos de Parr, hasta que ya no se absorbe nada más de hidrógeno. Después de haber filtrado con succión el catalizador se concentra hasta sequedad en vacío y el residuo sólido, que consiste
25 en clorhidrato de d-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-

425792



ter.-butilamino-etanol, es llevado a cristalización en isopropanol después de haber añadido éter.

Punto de fusión: 198-200°C. (con descomposición). $\frac{[\alpha]_D^{20}}{364} = +124,4^{\circ}$ (c = 1,142; en metanol).

5

Ejemplo 29

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

10

a) d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0- $\frac{(-)}{(-)}$ -mentoxi-carbonil $\frac{(-)}{(-)}$ -etanol

15

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 agitación y a 20°C, 56,6 ml de una solución 0,5 molar de éster (-)-mentílico de ácido clorofórmico en tolueno. Después de dos horas, la solución es concentrada por evaporación en vacío hasta sequedad.

20

Se tritura el residuo oleoso en primer término con agua y se le recoge en éter, tras haber separado por decantación la solución sobrenadante. 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 lle-

25

425792



va a pH 6 con ácido clorhídrico isopropanólico 4 N.
En este caso la mezcla de los clorhidratos de los
compuestos diastereoisómeros citados se separa por
cristalización. Se filtra con succión y se lava con
5 éter.

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

b) Desdoblamiento de d- y l-1-(4-amino-3-
cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-
/(-)-mentoxi-carbonil-7-etanol

3,0 g de la mezcla de los clorhidratos
15 arriba obtenidos de d- y l-1-(4-amino-3-cloro-tri-
fluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-/(-)-mentoxi-
carbonil-7-etanol son suspendidos en un poco de agua,
cubiertos con éter, mezclados con 5,0 ml de amoní-
aco 2 N y agitados, hasta tanto que se ha disuelto la
20 totalidad. Se separa la fase etérea, se la lava con
agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concen-
tra por evaporación en vacío. El residuo oleoso es
cromatografiado sobre una columna de gel de sílice
(6,5 cm de diámetro, 107 cm de longitud, 2,2 kg de
25 gel de sílice) con una mezcla de acetato de butilo

425792



y ciclohexano (19:1) (velocidad de flujo 120 ml/hora). Las fracciones con sustancia pura, de valor R_f 0,55, son reunidas y liberadas de disolvente en 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-0-
5 α -mentoxi-carbonil- β -etanol. Punto de fusión: 95,5-96,5°C. $[\alpha]_{364}^{20} = +74,1^\circ$ (c = 1,0; en cloroformo).

Después de haber aislado las fracciones
10 que contienen mezclas de los compuestos diastereoisómeros y que pueden ser conducidas a una un desdoblamiento por cromatografía adicional, las fracciones que contienen sustancia casi pura, con el valor R_f 0,45, son reunidas y concentradas por evaporación
15 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- α -mentoxi-carbonil- β -etanol cromatográficamente puro.

20 Punto de fusión: 102-104°C. $[\alpha]_{364}^{20} = -273,5^\circ$ (c = 1,0; en cloroformo).

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

25 1,6 g de d-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0- α -mentoxi-carbo-

425792



nil]-etanol son disueltos en 16 ml de metanol y de-
jados reposar a aproximadamente 20°C durante 65 horas.
Se concentra por evaporación en vacío y se purifica
el residuo por cromatografía en columna (sobre gel
5 de sílice; en cloroformo: metanol: amoníaco concen-
trado = 90:10:1). Las fracciones con la sustancia de-
seada son reunidos y concentrados en vacío. El resi-
duo se disuelve en acetato de etilo, y la solución
se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhí-
10 drico 4 N en isopropanol, separándose por cristali-
zación el clorhidrato del compuesto citado. Punto
de fusión: por encima de 194°C lenta descomposición.

$$[\alpha]_{364}^{20} = +154,9^{\circ} \text{ (c = 1,0; en metanol).}$$

15 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-ami-
no-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-
O-[(-)-mentoxi-carbonil]-etanol por solvólisis con
metanol y purificación por cromatografía de modo
20 análogo al Ejemplo para el compuesto enantiómero.

Punto de fusión del clorhidrato: por enci-
ma de 194°C lenta descomposición. $[\alpha]_{364}^{20} = -154,8^{\circ}$
(c = 1,0; en metanol).

Ejemplo 30

25 d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilami-



425792

no-etanol y 1-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-
ter.-butilamino-etanol

205 g de d,l-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-
fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y 118 g de ácido di-
5 benzoil-D-tartárico son disueltos en 2,5 litros de
etanol caliente, son filtrados y dejados reposar du-
rante un día a la temperatura ambiente, para la cris-
talización. El producto obtenido es recristalizado
seis veces en metanol-éter, obteniéndose el di-ben-
10 zoil-D-tartrato de d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fe-
nil)-2-ter.-butilamino-etanol⁷ puro de punto de fu-
sión: 206-208°C (con descomposición). $[\alpha]_{364}^{20} =$
+332,9° (c = 2,0; metanol).

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

Punto de fusión: 234-235°C (con descompo-
sición). $[\alpha]_{364}^{20} = +132,0°$ (c = 2,0; en metanol).

Las aguas madres del precipitado del di-ben-
25 zoil-D-tartrato de d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fe-

425792



nil)-2-ter.-butilamino-etanol] y las de la primera
cristalización son reunidas, concentradas hasta un
menor volumen y, mediante adición de amoníaco concen-
trado y agua, se precipita la base. 140 g de 1-(4-
5 amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-eta-
nol así obtenido (enriquecido con forma l) son disuel-
tos en 1,8 litros de etanol absoluto y mezclados con
una solución de 82 g de ácido di-benzoil-L-tartáric-
co en 500 ml de etanol absoluto, son concentrados
10 hasta un volumen de 1 litro y dejados reposar a la
temperatura ambiente durante tres días para la recrís-
talización. El producto obtenido es recrystalizado
seis veces en metanol/éter. De este modo se obtiene
el di-benzoil-L-tartrato del-[1-(4-amino-3-bromo-5-
15 fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol] en forma pu-
ra.

Punto de fusión: 204-206°C (con descomposi-
ción). $[\alpha]_D^{20} = -330,2^\circ$ (c = 2,0; en metanol).

La sal se disuelve en metanol y amoníaco
20 concentrado bajo calentamiento y se precipita la ba-
se por adición de agua. La base obtenida es disuelta
en etanol absoluto, neutralizada con ácido clorhídri-
co etanólico absoluto y se lleva a cristalización,
por adición de éter, el clorhidrato de 1-1-(4-amino-
25 3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol.

425792



Punto de fusión: 218-220°C (con descomposición). $[\alpha]_{364}^{20} = 133,9^{\circ}$ (c = 2,0; en metanol).

Ejemplo 31

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

Punto de fusión del clorhidrato: 210-211°C (con descomposición). $[\alpha]_{364}^{20} = + 139,7^{\circ}$ (c = 2,0; en metanol).

10 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 30.

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

Punto de fusión del clorhidrato: 209-210°C (con descomposición). $[\alpha]_{364}^{20} = -139,2^{\circ}$ (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-L-tartrato de modo análogo al Ejemplo 30

Ejemplo 32

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

Punto de fusión del clorhidrato: 197-199°C

425792



(con descomposición). $[\alpha]_D^{20} = +59,9^\circ$ (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 30.

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

Punto de fusión del clorhidrato: 199-202°C
(con descomposición). $[\alpha]_D^{20} = -59,85^\circ$ (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 30.

Ejemplo 33

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

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 destilación, la solución acuosa remanente se diluye con 100 ml de agua, y se extrae 3 veces con cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en va-

4257.92

30 AB



cío. El residuo solidifica y luego es recristalizado en cloroformo.

Punto de fusión: a partir de 93°C (con descomposición)

5

Ejemplo 34

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

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 destilación, la solución acuosa remanente se diluye con 100 ml de agua y se extrae tres veces con cloroformo. La fase acuosa es neutralizada, concentrada hasta sequedad, el residuo es tratado con etanol, separado por filtración, 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⁻ a 1.620 cm⁻¹, NH⁺ a 2.000-3.500 cm⁻¹. UV (en etanol): máximos a 220 y 330-340 nm, me-

10

15

20

25



seta a 250 nm.

Ejemplo 35

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

5 1,35 g de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluoro-
metil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos
en 30 ml de benceno y son mezclados con 1,2 ml de so-
lución acuosa al 40% de formaldehido. Se concentra
a la presión normal hasta la mitad de volumen, se mez-
10 cla 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 formaldehi-
do y se repite el procedimiento descrito todavía tres
veces más. Se lleva hasta sequedad en vacío, se di-
15 suelve en éter y se separa por filtración de algunos
flóculos insolubles. El producto filtrado es acidi-
ficado débilmente con ácido clorhídrico etéreo y el
producto precipitado es cristalizado por fricción.
Se filtra con succión y se recristaliza en acetona/
20 éter. El clorhidrato obtenido del compuesto arriba
citado funde a 163-165°C (con descomposición).

Ejemplo 36

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

25 Punto de fusión del diclorhidrato: 164-

425792



178°C (con descomposición).

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 35.

5

Ejemplo 37

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

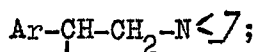
5 g de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 100 ml de benceno. A esto se añaden 5 g de propionaldehído y se calienta durante 6 horas en el separador de agua a la temperatura de reflujo. Después de esto se agregan nuevamente 5 g de propionaldehído y se continúa 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 elución. 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 RMN (en CDCl_3):
0,7 - 1,8 ppm multiplete/14 protones, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y
25 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$;

425792

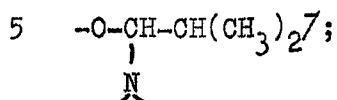


2,5 - 2,95 y 3,1 - 3,7 ppm 2 multipletes $\sqrt{2}$ protones



4,0 - 4,3 ppm singulete $\sqrt{2}$ protones, NH_2 ;

4,4 - 5,2 ppm multiplete $\sqrt{2}$ protones, $\text{Ar}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}\langle\text{ } \rangle$ y



6,8 - 7,35 ppm multiplete $\sqrt{2}$ protones aromáticos.

Ejemplo 38

10 5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-2-isopropil-oxazolidina

Preparada a partir de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol e isobutiraldehido de modo análogo al Ejemplo 37.

15 Sustancia amorfa; comprobación de la estructura por espectro de RMN (en CDCl_3) 0,85-1,2 ppm multiplete $\sqrt{15}$ protones, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $>\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

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

2,5-2,9 y 3,2 - 3,7 ppm 2 multipletes $\sqrt{2}$ protones, $\text{Ar}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}\langle\text{ } \rangle$; 3,9 - 4,2 ppm singulete, $\sqrt{2}$ protones,

20 NH_2 ; 4,4 - 4,9 ppm multiplete $\sqrt{2}$ protones, $\text{Ar}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}\langle\text{ } \rangle$ y $-\text{O}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 6,8 - 7,3 ppm multiplete $\sqrt{2}$ protones aromáticos.

Ejemplo 39

25 5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-oxazolidina

425792



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

Preparada a partir de 1-(4-amino-3-bromo-
5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y formaldehi-
5 do análogamente al Ejemplo 37.

Ejemplo 40

5-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-ter.-
butil-2-metil-oxazolidina

Punto de fusión del clorhidrato: 199-202°C
10 (con descomposición). Preparado a partir de 1-(4-ami-
no-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-
etanol y acetaldehido de modo análogo al Ejemplo 37.

Ejemplo 41

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

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

Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-
butirilamino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-dimetilamino-
etanol análogamente al Ejemplo 1.

20 La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en República Federal Alemana, el 18 de
Diciembre de 1972, bajo el N° P 22 61 914.3, el 8 de
Septiembre de 1973, bajo el N° P 23 45 442.4, el 12
de Octubre de 1973, bajo el N° P 23 51 281.4 y el 2
25 de Noviembre de 1973, bajo el N° P 23 54 961.3, se



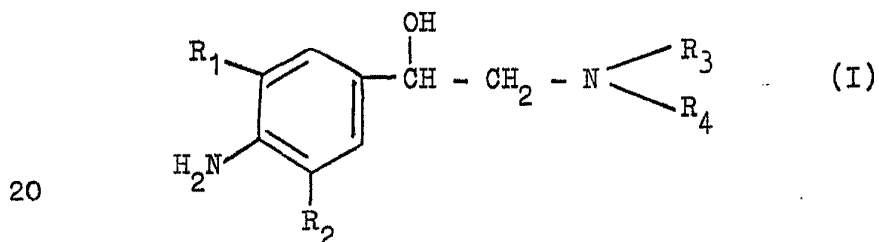
acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente
Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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 si-
guientes:

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



en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, flúor,
cloro, bromo o yodo o un grupo ciano; R₂ significa
un átomo de flúor, un grupo alcoholo de cadena rec-
ta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un gru-

25

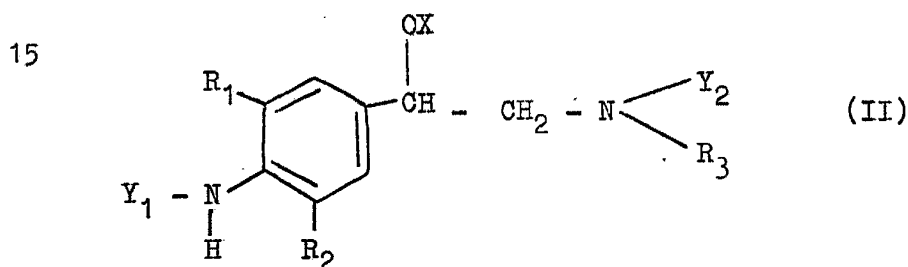
m/c

11.4.74
H.M.C.

425792



po hidroxialcohilo, aminoalcohilo, dialcoholaminoal-
 cohilo, trifluorometilo, alcoxi, nitro, ciano, car-
 boxi, carbalcoxi o carbamoilo; R_3 y R_4 , que pueden
 ser iguales o diferentes, significan átomos de hidró-
 5 geno, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada
 con 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxialcohilo,
 cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alqueniolo, al-
 quinilo o grupos aralcoholo eventualmente sustituí-
 dos, así como de sus antípodos ópticamente activos
 10 y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgá-
 nicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, ca-
 racterizado porque de un compuesto de la fórmula ge-
 neral II



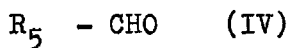
20 en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido ini-
 cialmente, X representa un radical protector para un
 grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, Y_1 represen-
 ta un radical protector para un grupo amino o un áto-
 mo de hidrógeno, Y_2 representa un radical protector
 25 para un grupo amino o tiene los significados inicial-

MGE

425792



mente citados para R_4 , pero en que por lo menos uno de los radicales X , Y_1 y/o Y_2 puede representar uno de los radicales protectores arriba citados, se separan uno o varios radicales protectores; y un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento, en que R_2 representa un grupo ciano, es transformado a continuación en caso deseado, por medio de hidrólisis, en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, en la que R_2 representa un grupo carbamoilo o carboxilo, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que R_2 significa un grupo carbamoilo o carbalcoxi, es transformado en caso deseado en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, en la que R_2 significa un grupo carboxilo, 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 átomo de hidrógeno es transformado en caso deseado por reacción con un aldehído de la fórmula general IV,



en la que R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, en una

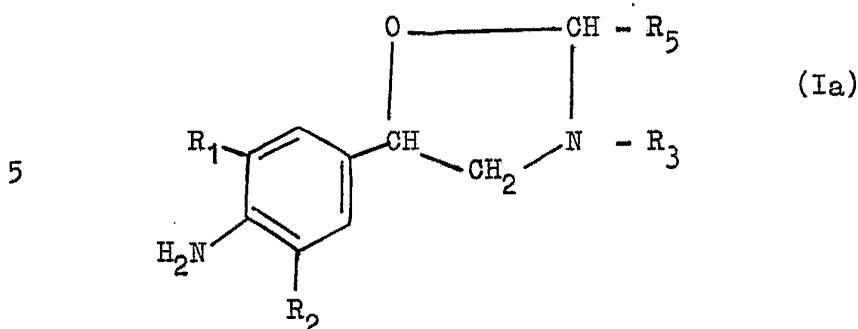
m/e

11.4.74
H.M.C.

425792



oxazolidina de la fórmula general Ia



10 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.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

20 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la separación de uno o varios radicales protectores se efectúa por hidrólisis, caso de que X , Y_1 y/o Y_2 signifiquen un radical acilo o X signifique el radical trimetilsililo o tetrahidropiraniolo-(2).

25 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la separación de un radical protector se efectúa por hidrogenólisis, caso de que X , Y_1 y/o Y_2 representen un radical ben-

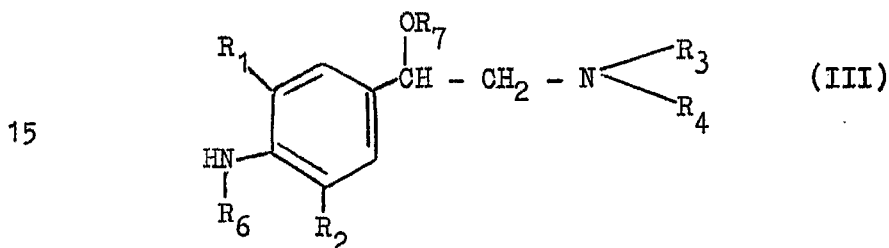
MCE



cilo.

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 3^a y 4^a, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo a temperaturas hasta del punto de
5 ebullición del disolvente utilizado.

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



20 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 sustituido y R_6 , siempre que éste
25 no signifique hidrógeno, son separados.

ME

425792



7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque el desdoblamiento de racemato se efectúa por medio de cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras.

5 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque en calidad de ácido auxiliares ópticamente activos se utilizan ácido D(-)-tartárico, ácido L(+)-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-camfo-
10 10-sulfónico, ácido L(-)-málico, ácido L(+)-mandélico, ácido d- α -bromo-camfo- Π -sulfónico o ácido l-quinico.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque el desdoblamiento de una
15 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.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque el desdoblamiento de racemato se efectúa por cromatografía en columna en presencia de un material de soporte ópticamente activo.

11ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la subsiguiente
25 transformación de un compuesto de la fórmula general

ME

425792



I en una oxazolidina de la fórmula general Ia se lleva a cabo en condiciones de separación de agua y a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, por ejemplo a temperaturas entre
5 20º y 100ºC.

12ª.- Procedimiento según la reivindicación 11ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de sulfato de cobre divalente anhídrico o con ayuda de un separador de agua.

10 13ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amino-fenil-etanolaminas.

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

15 Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Pedro *Orta*

me

11.4.74
H.M.C.