

F.C. 23-I-76



P.- 56.992

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

425795

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

CO7C//AGIK

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

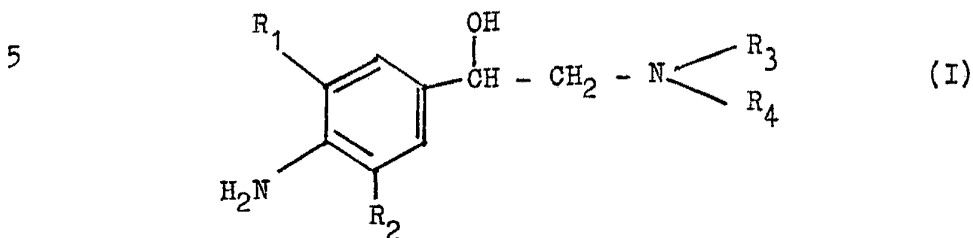
por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINO-  
-FENIL-ETANOLAMINAS "

(Clase Internacional CO7c)

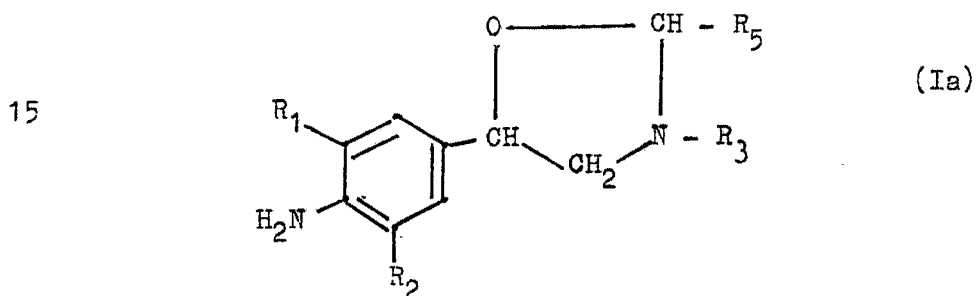


425795

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



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



20 y las sales por adición de ácido fisiológicamente compa-  
tibles 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<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo,

425795



yodo o un grupo ciano;

5  $R_2$  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, ciano, carboxi, carbalcoxi o carbamoilo;

10  $R_3$  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, grupos hidroxialcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alqueniolo, alquiniolo o grupos alcoholo 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, utero-espasmolítico y anti-espástico sobre la musculatura estriada transversal, en especial efectos  $\beta_2$ -miméticos y/o  $\beta_1$ -bloqueadores, 20 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 especialmente un efecto preferido sobre los  $\beta_2$ -receptores.

25 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de

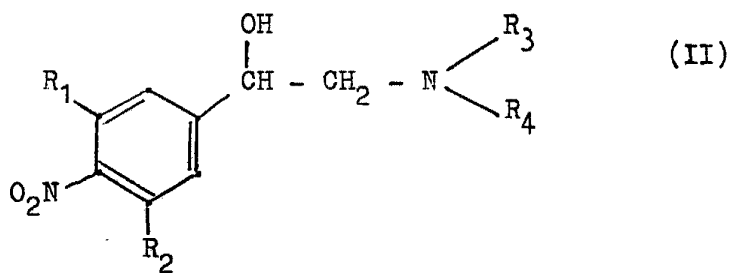
425795



acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de un compuesto de la fórmula general II,

5



10

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido inicialmente.

15

La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, agua/metanol o acetato de etilo, preferiblemente con hidrógeno naciente, por ejemplo con zinc/ácido acético glacial o hierro/ácido clorhídrico, con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, platino o paladio/carbón, con un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio o con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico, convenientemente a temperaturas entre 0 y 100°C.

20

25

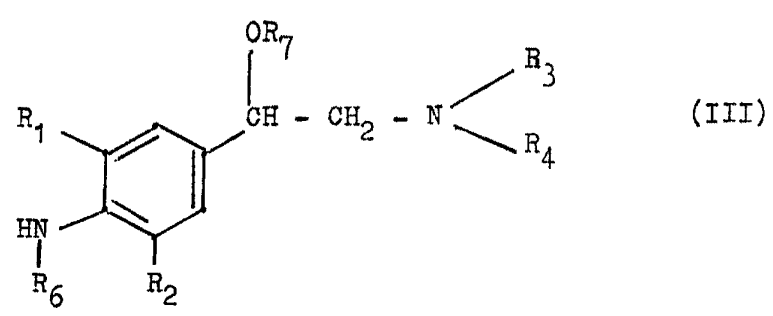
Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento pueden ser desdoblados a continuación, en caso deseado, en sus antípodas óp-



425795

ticamente activos mediante desdoblamiento de racematos, o mediante desdoblamiento de una mezcla de los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general III,

5



10

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido inicialmente, R<sub>6</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, y R<sub>7</sub> significa un radical acilo quirale, y subsiguiente separación de los radicales R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>4</sub>, caso de que R<sub>6</sub> signifique un radical acilo y R<sub>4</sub> signifique un radical bencilo eventualmente sustituido.

15

Como radicales acilo quirales R<sub>7</sub> entran en consideración en este caso en especial radicales α-aminoacilo ópticamente activos protegidos en el átomo de nitrógeno, por ejemplo el radical N-benciloxi-carbonil-L-alanilo o radicales terpeniloxicarbonilo ópticamente activos, por ejemplo el radical (-)-metiloxicarbonilo.

20

El desdoblamiento de una mezcla de los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general III en los compuestos diastereoisómeros puros se efectúa conveniente-

25

425795



mente por cristalización fraccionada y/o por cromatografía en columna en presencia de un material de soporte inerte.

5 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  $100^\circ\text{C}$ .

10 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, 15 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.

20 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 25 tal como metanol, etanol o en ácido acético, eventualmen-

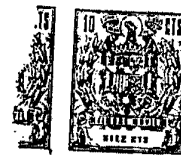
425795



te 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-quínico. 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 transfor-



425795

5 mados en el correspondiente compuesto carboxílico 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  $R_4$  representan un átomo de hidrógeno, éste puede ser transformado en caso deseado, con un aldehído de la fórmula general IV,



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

15 La reacción con un aldehído de la fórmula general XV 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  
20 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.

25 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



425795

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.

Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida se obtienen por reducción de una correspondiente cetona con borohidruro de sodio.

Un compuesto de la fórmula general III, en la que  $R_6$  significa un radical acilo y  $R_7$  significa un átomo de hidrógeno, se obtiene preferiblemente por medio de reducción de un correspondiente derivado de acetofenona, por ejemplo con borohidruro de sodio.

Los productos de partida utilizados en el procedimiento no necesitan 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 valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto

425795



$\beta_2$ -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.

5

Por ejemplo, las sustancias:

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

10

B = Diclorhidrato 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.-butilaminoetanol,

H = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutilaminoetanol,

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

25

J = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-

8.4.74

425795



- ter.-butilamino-etanol,
- K = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-flúoro-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)-  
2-ter.-butilamino-etanol,
- 10 O = Bromhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclobu-  
tilamino-etanol,
- P = 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol,
- Q = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
propilamino-etanol,
- 15 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)-2-  
(hidroxi-ter.-butilamino)-etanol,
- T = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
20 ter.-pentilamino-etanol,
- U = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
ciclopentilamino-etanol,
- V = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-  
25  $\sqrt{1}$ -(3,4-metilendioxfenil)-2-propilamino $\sqrt{7}$ -etanol,
- W = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-

425795



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

5 fueron investigados en cuanto a su efecto sobre los  $\beta_1$ -receptores.

El efecto  $\beta_1$ -bloqueador fué 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  
10 debilitación porcentual promediada, lograda con las diferentes dosis, del aumento de frecuencia cardiaca debido al sulfato de N-isopropil-noradrenalina se determinó una DE<sub>50</sub> por medio de extrapolación gráfica (véanse Tablas II y III).

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

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



425795

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 fué 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  
10 Wilcoxon (véanse Tablas II y III).

425795



Tabla I

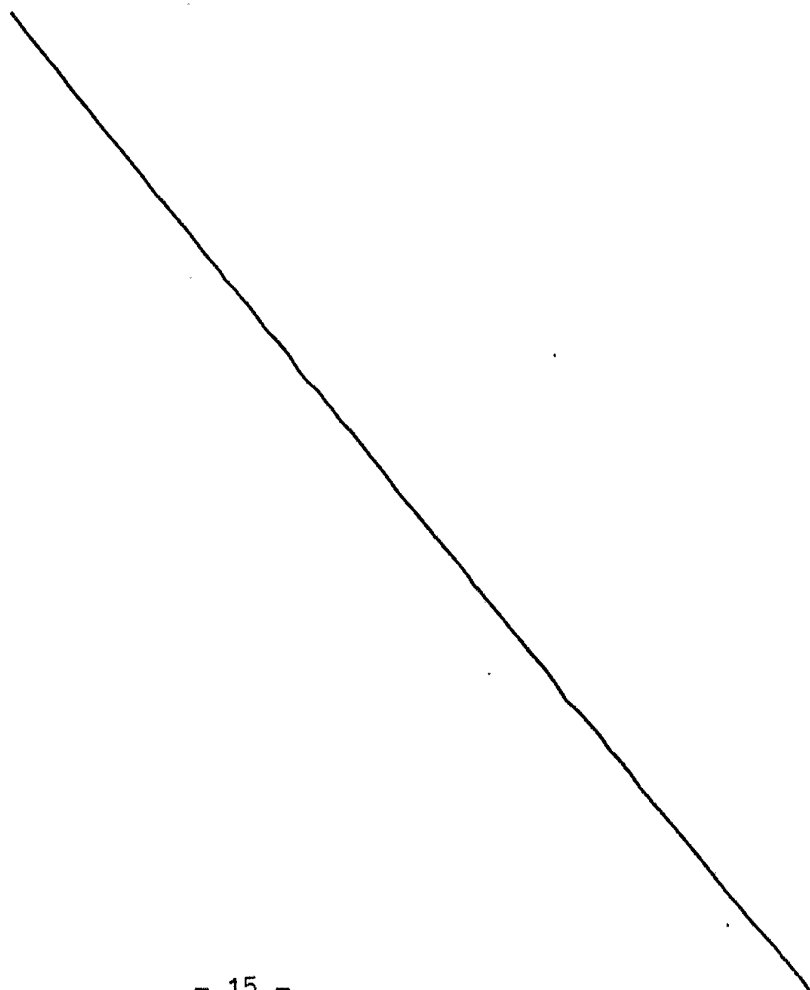
|    | Sustancia | Efecto $\beta_2$ -mimético |                | DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v. | Duración del efecto en minutos. |
|----|-----------|----------------------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|
|    |           | n <sub>1</sub>             | n <sub>2</sub> |                                    |                                 |
| 5  | 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         | 6                          | 3              | 18,0                               | > 80                            |
| 10 | G         | 10                         | 5              | 19,5                               | > 130                           |
|    | H         | 5                          | 5              | 6,8                                | > 125                           |
|    | I         | 11                         | 4              | 0,20                               | > 95                            |
|    | J         | 5                          | 4              | 4,8                                | > 40                            |
|    | K         | 6                          | 3              | 58,0                               | > 50                            |
| 15 | M         | 6                          | 4              | 0,08                               | > 40                            |
|    | N         | 5                          | 3              | 0,32                               | > 40                            |
|    | O         | 5                          | 3              | 6,9                                | 40                              |
|    | P         | 5                          | 4              | 3,6                                | 65                              |
|    | Q         | 5                          | 3              | 27,0                               | 50                              |
| 20 | R         | 5                          | 3              | 5,7                                | > 80                            |
|    | S         | 5                          | 3              | 10,0                               | > 65                            |
|    | T         | 5                          | 3              | 1,9                                | > 40                            |
|    | U         | 4                          | 4              | 9,8                                | > 50                            |
|    | V         | 6                          | 4              | 2,7                                | > 65                            |
| 25 | W         | 5                          | 3              | 20,5                               | > 50                            |
|    | X         | 6                          | 3              | 11,3                               | > 65                            |

425795



$n_1$  = número de animales por dosis.

$n_2$  = número de las dosis tomadas en consideración para  
la determinación de la  $DE_{50}$ .



425795



TABLA II

| Sustancia | Efecto<br>n <sub>1</sub> | sobre los<br>n <sub>2</sub> | los $\beta_1$ -receptores<br>DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v. | DL <sub>50</sub> mg/kg<br>i.v. |       |
|-----------|--------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|-------|
| 5         | 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                           | -     |
| 10        | G                        | 5                           | 5   | 11,5                           | 36,5  |
|           | H                        | -                           | -   | -                              | 36,3  |
|           | I                        | 5                           | 5   | 0,74                           | 60,0  |
|           | J                        | -                           | -   | -                              | 67,0  |
|           | K                        | 4                           | 4   | 1,5                            | 26,4  |
|           | L                        | 6                           | 5   | 1,3                            | 45,2  |
| 15        | M                        | 5                           | 3   | 0,27                           | 66,4  |
|           | N                        | 6                           | 4   | 0,022                          | 58,4  |
|           | O                        | 5                           | 5   | 0,070                          | 61,8  |
|           | P                        | 5                           | 5   | 0,086                          | 62,0  |
|           | Q                        | 6                           | 5   | 0,76                           | 53,4  |
|           | R                        | 6                           | 6   | 0,32                           | 40,4  |
| 20        | S                        | 5                           | 4   | 0,76                           | 81,8  |
|           | T                        | 5                           | 4   | 0,45                           | 33,7  |
|           | 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 |

425795



$n_1$  = número de los animales por dosis.

$n_2$  = número de las dosis.

TABLA III

5

| Sustancia | Efecto bloqueador sobre los $\beta_1$ -receptores |       |                                    | Efecto bloqueador sobre los $\beta_2$ -receptores |       |                                    | DL <sub>50</sub> mg/kg i.v. |
|-----------|---|-------|------------------------------------|---|-------|------------------------------------|-----------------------------|
|           | $n_1$   | $n_2$ | DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v. | $n_1$   | $n_2$ | DE <sub>50</sub> $\gamma$ /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.

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  $\gamma$ , pero preferiblemente es de 5 a 50  $\gamma$ .

20

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

425795



Ejemplo 1

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

---

5                   1,5 g de clorhidrato de 2-ter.-butilamino-1-(3-  
bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-etanol son disueltos en 40 ml  
de metanol. Tras añadir 0,6 g de dióxido de platino se hi-  
drogena bajo agitación a la temperatura ambiente y a la  
presión normal hasta la absorción de la cantidad teórica  
10 de hidrógeno. El catalizador es eliminado y la solución es  
concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo sólido,  
bruto, de clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)  
-2-ter.butilamino-etanol es repartido entre lejía de sosa  
2 N y cloruro de metileno. La fase orgánica es separada,  
15 lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concen-  
trada en vacío hasta sequedad. El residuo oleoso remanen-  
te es cromatografiado sobre una columna de cromatografía  
rellena con 80 g de gel de sílice, utilizándose en cali-  
dad de agente de elución una mezcla de cloroformo y me-  
20 tanol = 10:1. Los eluatos que contienen sustancia son  
reunidos y concentrados hasta sequedad en vacío. El re-  
siduo es recogido en un poco de isopropanol y es acidifi-  
cado hasta pH 5 con ácido clorhídrico etéreo. Al añadir  
un poco de éter se inicia cristalización. Los cristales  
25 son filtrados con succión y lavados con una mezcla de iso-

425795

سنة ١٩٧٤



propanol y éter. Punto de fusión: 207-208°C (con descomposición).

De modo análogo al Ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos:

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

10 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).

15 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).

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

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

425795



- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol. Punto de fusión: 199-201°C (con descomposición).
- 5 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 182-184°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 242-243°C (con descomposición).
- 10 Bromhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: a partir de 193°C (con descomposición).
- 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 143°C.
- 15 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-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.
- 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 125-133°C.
- 20 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 des-
- 25

425795



composición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ciclo-  
pentilamino-etanol. Punto de fusión: 138-144°C.

5 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2- $\sqrt{1}$ -(3,4-  
metilendioxfenil)-2-propilamino $\sqrt{7}$ -etanol. Punto de fusión:  
189-192°C.

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-isopro-  
pilamino-etanol. Punto de fusión: 186-189°C.

10 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 des-  
composición).

15 Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diciano-fenil)-2-ter.-bu-  
tilamino-etanol. Punto de fusión: 251-253°C (con descompo-  
sición).

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.  
-butilamino-etanol. Punto de fusión 172-174°C (con descom-  
posición).

20 Bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.  
-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 174-175°C (con des-  
composición).

1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-  
etanol. Punto de fusión: 104-106°C.

25 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)

425795



-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 205-207°C  
(con 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)

10 -2-isopropilaminoetanol. Punto de fusión: 177-179°C (con  
descomposición).

#### Ejemplo 2

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

15                    2 g de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-di-  
metilamino-etanol son puestos en ebullición durante 4 ho-  
ras 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  
20 se extrae 3 veces con cloroformo. La solución en cloroformo  
es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por eva-  
poración en vacío. El residuo solidifica y luego es recris-  
talizado en cloroformo.

25                    Punto de fusión: a partir de 93°C (con descompo-  
sición).

Ejemplo 31-(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<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 330-340nm, meseta a 250 nm.

Ejemplo 45-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-ter.-butil-1,3-oxazolidina

1,35 g de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fe-

425795



nil)-2-ter.-butilamino-etanol sin 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 5 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 10 flóculos insolubles. El producto filtrado es acidificado débilmente con ácido clorhídrico etéreo y el 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 15 (con descomposición).

Ejemplo 5

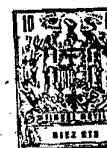
5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-oxazolidina.

20 Punto de fusión del diclorhidrato: 164-178°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 4.



425795



6,8 - 7,35 ppm multiplete [2 protones aromáticos].

Ejemplo 7

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 isobutiraldehído de modo análogo al Ejemplo 6.

Sustancia amorfa; comprobación de la estructura por espectro de RMN (en  $\text{CDCl}_3$ ) 0,85-1,2 ppm, multiplete [15 protones,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  y  $>\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]; 1,5-1,85 ppm multiplete [1 protón,  $>\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]; 2,5-2,9 y 3,2 - 3,7 ppm 2 multipletes [2 protones,  $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$ ]; 3,9-4,2 ppm singulete, [2 protones,  $\text{NH}_2$ ]; 4,4 - 4,9 ppm multiplete [2 protones,  $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$  y  $-\text{O}-\underset{\text{N}}{\text{CH}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ];

6,8 - 7,3 ppm multiplete [2 protones aromáticos].

Ejemplo 8

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

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

Preparada a partir de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluo-

425795



ro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y formaldehido análogo al Ejemplo 6.

Ejemplo 9.

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

---

10 Punto de fusión del clorhidrato: 199-202°C (con  
descomposición). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-  
5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y acetal-  
dehido de modo análogo al Ejemplo 6.

Ejemplo 10

15 1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y  
d-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol

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

---

20 A una solución de 15 g de N-carbobenzoxi-L-ala-  
nina en 300 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden  
14,5 g de N,N'-carbonildiimidazol y se agita durante tres  
horas a la temperatura ambiente. A continuación se añade go-  
ta a gota una solución de 10 g de d,1-1-(4-acetilamino-3-  
25 fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-etanol en

425795



200 ml de tetrahidrofurano absoluto y un trozo de sodio del tamaño de un 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 vacío hasta sequedad. Los dos ésteres diastereoisómeros 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).

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 del gel de sílice; agente de elución: cloroformo: acetona = 10:1).

Las fracciones que contienen sustancia son concentradas hasta sequedad en vacío y son recristalizadas 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-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol puro.

$[\alpha]_{364}^{20} = +101^{\circ}$  (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; agente de elución:

425795

30



cloroformo: acetona = 20 : 1 ) se aisla el éster diastereo-  
isómero con el valor mayor de  $R_f$  ( $R_f = 0,33$ ) : aceite in-  
coloro, que consiste en d-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-  
-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-alanil)  
5 -etanol.  $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$  (c = 2,0; en metanol); valor  $R_f =$   
0,33.

b) 1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilami-  
no-etanol

2 g de 1-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-  
10 -bencil-N-ter.-butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-  
etanol son disueltos en 60 ml de etanol. La solución es  
mezclada con 20 ml de lejía de sosa 5 N y es calentada  
durante 4 horas a la temperatura de reflujo. Tras enfriar  
se reparte entre cloroformo y agua y la fase acuosa es  
15 extraída cuatro veces más con cloroformo. Las soluciones  
en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de sodio  
y concentradas hasta sequedad en vacío. El residuo, que  
consiste en 1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-  
ter.-butil)-aminoetanol, es disuelto en 50 ml de metanol  
20 y acidificado hasta pH 6 con ácido clorhídrico etéreo, es  
mezclado con 0,2 g de paladio (al 10 %) sobre carbón y es  
hidrogenado a la temperatura ambiente y una presión de  
5 atmósferas en un sistema de aparatos de Parr, hasta que  
ya no se absorbe nada más de hidrógeno. Tras filtrar con  
25 succión el catalizador se concentra hasta sequedad en

425795



vacío, y el residuo sólido, que consiste en clorhidrato de 1-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol, es llevado a cristalización en isopropanol después de haber añadido éter.

5. Punto de fusión: 199 - 200<sup>o</sup> C (con descomposición).  $[\alpha]_{D}^{20} = -123,3^{\circ}$  (c = 1,0; en metanol).

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

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 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 residuo 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 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 en clorhidrato de d-1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol, es llevado a cristalización en isopropanol después de haber añadido éter.

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

Ejemplo 11

10 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

a) d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0- $\int$ (-)-mentoxi-carbonil $\int$ -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  
20 de dos horas la solución es concentrada por evaporación 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 sobrenadante. La solución etérea se lava sucesivamente con agua, con amoníaco 2 N (pasando a disolución un precipitado que se sepa  
25

425795



ra 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 caso la mezcla de los clorhidratos de los compuestos diastereoisó-  
5 meros 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 =  
9 : 1 el producto cristalizado muestra dos manchas de  
10 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-cloro-5-trifluoro-metilfenil)-2-ter.-butilamino-0-[-(-)-mentoxi-carbonil]-etanol.

15

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-0-[-(-)-mentoxi-carbonil]-etanol son suspendidos en un poco de agua, cubiertos con éter,  
20 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 sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo oleoso es cromatografiado sobre una columna de gel  
25 de sílice (6,5 cm de diámetro, 107 cm de longitud, 2,2 kg

425795



de gel de sílice) con una mezcla de acetato de butilo 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  
5 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-[-(-)-mentoxi-carbonil]-etanol.

Punto de fusión: 95,5 - 96,5° C.  $[\alpha]_D^{20} = + 74,1^\circ$   
10 (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 sustancia  
15 casi pura con el valor  $R_f$  0,45, son reunidas 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 cromatográfica-  
20 mente puro.

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

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

---

425795

30 ABR



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  
5 evaporación en vacío y se purifica el residuo 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,  
10 y la solución se mezcla con la cantidad 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.  $[\alpha]_{364}^{20} = + 154,9^{\circ}$  (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-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-0-[-(-)-mentoxi-carbonil]-etanol por solvólisis con metanol y  
20 purificación por cromatografía de modo análogo al Ejemplo para el compuesto enantiómero.

Punto de fusión del clorhidrato: por encima de 194° C lenta descomposición).  $[\alpha]_{364}^{20} = -154,8^{\circ}$  (c = 1,0; en metanol).  
25

425795

5.1. 19



Ejemplo 12

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

5

205 g de d,l-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y 118 g de ácido dibenzoil-D-tartrático son disueltos en 2,5 litros de etanol caliente, son filtrados y dejados reposar durante un día a la temperatura ambiente, para la cristalización. 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).  $\alpha_D^{20} = + 332,9^\circ$  (c = 2,0; metanol).

10

15

La sal es disuelta, bajo calentamiento, en metanol 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 clorhídrico etanólico absoluto y se completa la cristalización del clorhidrato de d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por adición de éter.

20

Punto de fusión: 234 - 235° C (con descomposición).  $\alpha_D^{20} = + 132,0^\circ$  (c = 2,0; en metanol).

25

Las aguas madres del precipitado del di-benzoil-

425795



D-tartrato de d-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y las de la primera cristalización 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-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol así obtenido (enriquecido con forma 1) son disueltos en 1,8 litros de etanol absoluto y mezclados con una solución de 82 g de ácido dibenzoil-L-tartárico en 500 ml de etanol absoluto, son concentrados hasta un volumen de 1 litro y dejados reposar 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 dibenzoil-L-tartrato de 1-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol en forma pura.

Punto de fusión: 204 - 206° C (con descomposición).  $t_m^{20} = -330,2^\circ$  (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.

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

425795



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

Ejemplo 13

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 cristaliza-  
ción fraccionada del di-benzoil-D-tartrato de modo análogo  
al Ejemplo 12

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 meta-  
nol)

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 12.

Ejemplo 14

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

425795



-etanol

Punto de fusión del clorhidrato: 197 - 199° C  
(con descomposición).  $[\alpha]_{364}^{20} = + 59,9^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol)

5

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 12.

10

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

Punto de fusión del clorhidrato: 199 - 202° C  
(con descomposición).  $[\alpha]_{364}^{20} = -59,85^{\circ}$  (c = 2,0; en metanol). Preparado a partir de d,l-1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por cristalización fraccionada del di-benzoil-L-tartrato de modo análogo al Ejemplo 12.

15

Ejemplo 15

20

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-nitro-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-dimetilamino-etanol análogamente al Ejemplo 1.

25

La presente solicitud que corresponde a la pre-



425795

sentada en la República Federal Alemana el 8 de Septiembre de 1.973 con el número P 23 45 442.4 y el 2 de Noviembre de 1.973 con el número P 23 54 961.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

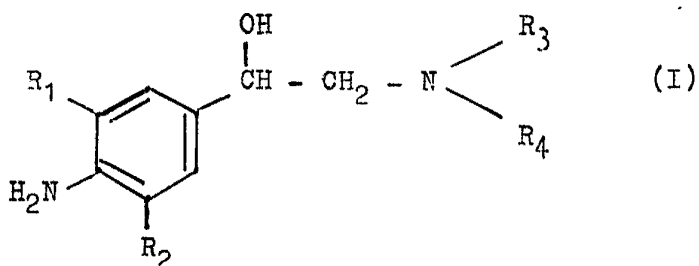
10

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:

15

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

20



25

en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo ciano; R<sub>2</sub> significa un átomo

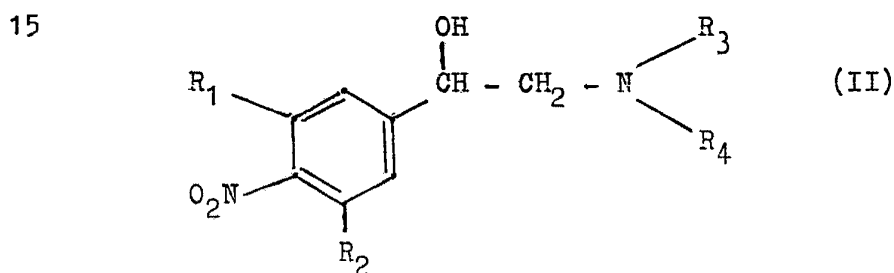
8.4.74

MG

425795



de flúor, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada  
 con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo,  
 aminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, trifluorometilo,  
 alcoxi, ciano, carboxi, carbalcoxi o carbamoilo;  $R_3$  y  $R_4$ ,  
 5 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 hidroxialcoholo, ci-  
 cloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alqueniolo, alquiniolo  
 o grupos aralcoholo eventualmente sustituidos, así como  
 10 de sus antípodos ópticamente activos y de sus sales por  
 edición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisio-  
 lógicamente compatibles, caracterizado porque se reduce  
 un compuesto de la fórmula general II,



20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido inicial-  
 mente y un compuesto de la fórmula general I, obtenido de  
 acuerdo con el procedimiento, en que  $R_2$  representa un gru-  
 po ciano, es transformado a continuación en caso deseado,  
 25 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,

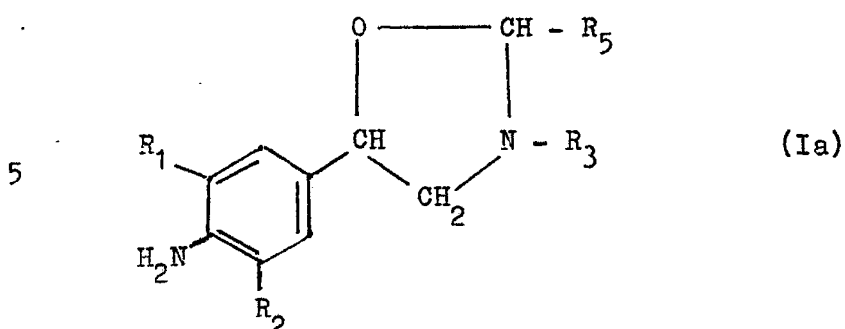


en la que  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo de cadena recta o ramificada, en una oxazolidina de la fórmula general Ia.

ME



425795



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.

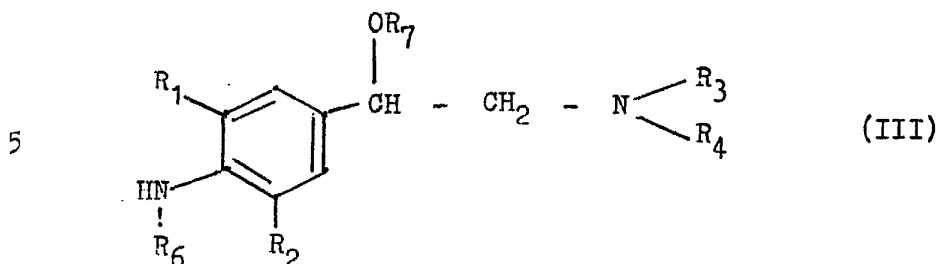
15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

20 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno nascente, con hidrógeno en presencia de un catalizador, con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico o con un hidruro metálico complejo y a temperaturas entre 0 y 100° C.

25 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,



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 quirral, 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 no signifique hidrógeno, son

15 separados.

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

20 diastereoisómeras.

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, ácido

25

8.4.74

*mle*

425795



L(-)-málico, ácido L(+)-mandélico, ácido d- $\alpha$ -bromo-camfo- $\pi$ -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 transformación 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 hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, por ejemplo a temperaturas entre 20° y 100° C.

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

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

ME

8.4.74

425795

30 ABR.



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

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

Madrid, 30 ABR. 1974

P. A.

Manuel de Elzaburu

*m/e*

8.4.74  
MTR/.