

F.C. 23-I-76



P. - 56.994

Case 5/561 VII

Dr. Fl/Kp

Div. VII

325797

COFC/AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D 7950 Biberach an der Riss,
República Federal Alemana

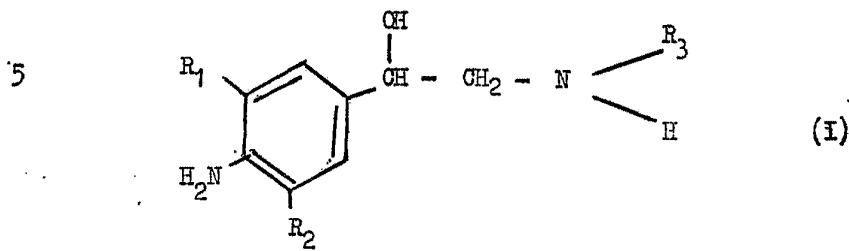
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINO-FE
NIL-ETANOLAMINAS"

(Clase Internacional 0070)

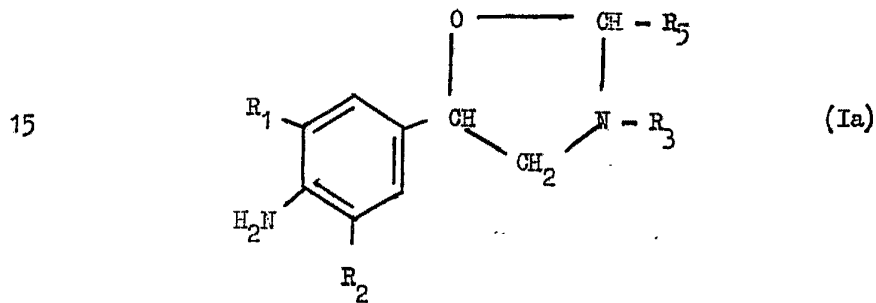
425797



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



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



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, bromo, 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, nitro, ciano, carboxi, carbalcoxi o carbamilo;

R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alqueno, alqueno o un grupo de alcoholo eventualmente sustituido; y

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

Los compuestos de las fórmulas generales I y Ia anteriores poseen valiosas propiedades farmacológicas, además de un efecto analgésico, utero-espasmolítico y antiespástico sobre la musculatura estriada transversal, en especial efectos β_2 -miméticos y/o β_1 -bloqueadores, 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 compuestos l(-) tienen especialmente un efecto preferido sobre los

15

20 β_2 -receptores.

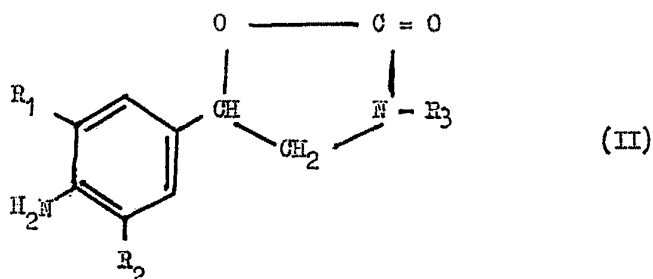
Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Hidrólisis de una exazolidona de la fórmula general II,

25

425797

3p 100



en que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido inicialmente.

La hidrólisis se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, etanol/agua o ácido acético glacial en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y convenientemente a temperaturas entre 0 y 110°C y, dependiendo de la naturaleza del agente hidrolizante utilizado, preferiblemente a la temperatura ambiente o a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

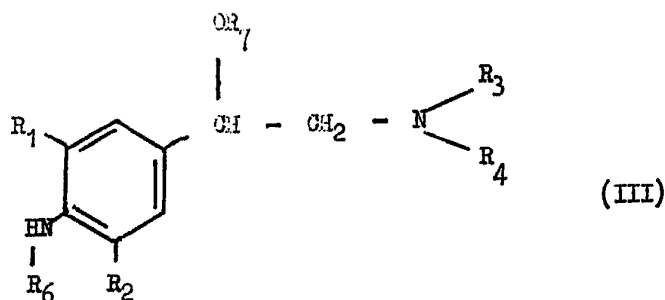
10

15

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

20

25



5

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, y subsiguiente separación de los radicales 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.

10

Como radicales acilo quirales R_7 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 (-)-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 un material de soporte inerte.

20

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, even

25

425797



tualmente en presencia de un ácido o una base y a temperaturas entre 0° y 100°C.

La separación del radical R₇ 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° y + 20°C. Si en este caso R₂, en un compuesto de la fórmula general III, significa el grupo ciano, éste puede ser reducido conjuntamente al mismo tiempo. Dependiendo del tipo de los sustituyentes R₆ y R₇ su separación se puede efectuar de modo escalonado o también en una etapa.

Si R₄ significa un radical bencilo eventualmente sustituido la separación de éste en compuestos en los que R₂ no representa ningún grupo nitro se lleva a cabo mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbón o sulfato de bario, en un disolvente apropiado, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, etanol o en ácido acético, eventualmente con adición de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y eventualmente a presión de hidrógeno elevada y preferiblemente a temperaturas entre 20° y 50°C. Si en este caso R₂, en un compuesto de la fórmula general III, significa el grupo ciano, éste puede ser reducido conjuntamente al mismo tiempo. La separación de R₄ se puede efectuar antes o después de la de los radicales R₆ y R₇.

El desdoblamiento de racemato de la forma d,l de un

425797



5 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-10-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.

10 Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que R₂ representa un grupo ciano, éste puede ser transformado en el correspondiente grupo carbamilo, y/o si representa un compuesto carbamílico o carbámico, éstos pueden ser transformados 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, éste puede ser transformado en caso descado, con un aldehído de la fórmula general IV

20



en la que R₅ es como se ha definido inicialmente, en una correspondiente oxazolidina de la fórmula general Ia.

25

La reacción con un aldehído de la fórmula general IV

4.4.74

425797



5 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.

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

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

25 Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida se obtienen por halogenación de una correspondiente oxazolidona, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, o por alcoholación de una correspondiente oxazolidona, en la que R₂ representa un átomo de hidrógeno.

425797



5

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

10

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.

15

Tal como ya se ha citado inicialmente, los nuevos compuestos de las fórmulas I y Ia tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un 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 compuestos l(-) tienen un efecto preferido sobre los β_2 -receptores.

25

Por ejemplo, las sustancias:

20

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

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

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

425797



- 5
- D = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-bu
tilamino-etanol,
- E = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilami
no-etanol,
- F = Bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluosometil-fenil)-2-ter.-pen
tilamino-etanol,
- 10
- 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,
- 15
- J = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ter.-bu
tilaminoetanol,
- K = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-cluoro-fenil)-2-ciclobu
tilaminoetanol,
- 20
- L = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cluoro-5-yodo-fenil)-2-ciclopro
pilaminoetanol,
- M = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-ciano-fenil)-2-isopropi
laminoetanol,
- 25
- N = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-fluoro-5-ciano-fenil)-2-ter.-bu
tilaminoetanol,

425797



- O = Bromhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-
-etanol,
- P = 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol,
- 5 Q = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-propila
minoetanol,
- R = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-feni)-2-sec.-bu
tilamino-etanol,
- 10 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-ter.-pen
filaminoetanol,
- 15 U = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ciclopen
tilamino-etanol,
- V = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2- $\sqrt{7}$ -(3,4-
-metilendioxi-fenil)-2-propilamino $\sqrt{7}$ -etanol,
- 20 W = Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclobuti
laminoetanol,
- X = Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diciano-fenil)-2-ter.-butila
minoetanol,
- 25 Y = 1-(4-amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol, y

425797

30 ABR. 19



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.

5

El efecto β_1 -bloqueador fue ensayado como antagonis-
mo frente a la taquicardia en gatós narcotizados provocada por
una dosis normalizada de 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 car-
diaca debido al sulfato de N-isopropil-noradrenalina se determinó
una DE₅₀ por medio de extrapolación gráfica (véanse Tablas II y
10 III).

10

15

El efecto β_2 -mimético fue ensayado como antagonismo
frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado, provocado por ad-
ministración i.v. de 20 γ /kg de acetilcolina en la disposición de
ensayo de acuerdo con Konzett-Rössler después de administración
por vía i.v. A partir de la debilitación porcentual del broncoes-
pasma, lograda con las diferentes dosis, se determinó una DE₅₀
por medio de extrapolación gráfica (véase Table I).

20

El efecto β_2 -bloqueador fue ensayado como antago-
nismo frente al efecto broncolítico que se observa en cobayas nar-
cotizados con 5 γ /kg i.v. de sulfato de N-isopropil-noradrenali-
na en la disposición de ensayo de acuerdo con Konzett-Rössler, si
en aquellos se provoca el broncoespasmo con una cantidad normali-
zada de 20 γ /kg i.v. de acetilcolina (véase Tabla III).

25

La toxicidad aguda de las sustancias fue determinada
en grupos cada uno de 10 ratones. Se calculó la DI₅₀, es decir

425797

30



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).

5

Tabla I.

	Sustancia	Efecto β_2 -mimético			Duración del efecto en minutos	
		n_1	n_2	DE ₅₀ δ /kg i.v.		
10	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	
	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	
P		5	4	3,6	65	
Q		5	3	27,0	50	
R		5	3	5,7	>80	
S		5	3	10,0	>65	
20	T	5	3	1,9	>40	
	U	4	4	9,8	>50	
	V	6	4	2,7	>65	
	W	5	3	20,5	>50	
	25	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 DE₅₀.

425797



Tabla II.

	Sus- tan- cia	Efecto sobre los β_1 -receptores			DL ₅₀ mg/kg i.v.
		n ₁	n ₂	DE ₅₀ γ /kg 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
	M	5	3	0,27	66,4
15	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
	S	5	4	0,76	81,8
20	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
	Y	5	4	2,8	35,8
25	Z	6	4	4,5	42,4

n₁ = número de animales por dosis.n₂ = número de las dosis.



Tabla III.

5	Sus- tan- cia	Efecto bloqueador sobre los β_1 -re- ceptores			Efecto bloqueador sobre los β_2 -recep- tores			DL ₅₀ mg/kg i.v.
		n_1	n_2	DE ₅₀ δ /kg i.v.	n_1	n_2	DE ₅₀ δ /kg i.v.	
10	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
15								

20 n_1 = número de los animales

n_2 = número de las dosis ensayadas con los diversos anima-
les.

25

425797



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

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con
mayor detalle.

Ejemplo 1.

10 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilaminoo-eta-
nol

3,5 g de 5-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-
3-ter.-butil-oxazolidona-(2) son disueltos en 13 ml de ácido acé-
tico glacial, son mezclados a la temperatura ambiente con 13 ml de
15 ácido bromhídrico al 45% en ácido acético glacial y son dejados re-
posar durante una hora. Luego se vierte sobre hielo, se alcaliniza
con amoniaco concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase
orgánica se extrae con ácido clorhídrico 2 N, la solución ácida se
20 alcaliniza con amoniaco concentrado y se extrae nuevamente con ace-
tato de etilo. Tras evaporar el disolvente orgánico en vacío queda
un producto bruto, que después de purificación por cromatografía
sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente = cloroformo:
metanol: amoniaco concentrado = 90 % 10 :1) proporciona 1-(4-ami-
no-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol puro.
25 Por disolución en éter y mezclando con ácido clorhídrico isopro-



panólico se obtiene a partir de esto el clorhidrato de punto de fusión: 205-207°C (con descomposición).

Ejemplo 2.

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

1,5 g de 5-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-3-ter.-butil-oxazolidona-(2) son calentados a 90°C durante 3 horas en 25 ml de ácido clorhídrico 3 N. Tras enfriar se filtra la solución ligeramente turbia, se lleva a pH 9 con lejía de sosa y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, 10 secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo oleoso es recogido en un poco de isopropanol y es acidificado hasta pH 5 con ácido clorhídrico etéreo. Al añadir un poco de éter se inicia cristalización. Los cristales son filtra- 15 dos con succión y lavados con una mezcla de isopropanol y éter. Punto de fusión: 207-208°C (con descomposición).

Ejemplo 3.

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

0,5 g de 5-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-3-ter.-butil-oxazolidona-(2) (punto de fusión: 115-119°C) son calentados 20 a reflujo durante 20 minutos con 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría, se mezcla con hielo, se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae el 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol con cloroformo. El producto es purificado por cro- 25 matografía sobre gel de sílice (agente de elución cloroformo:meta-

425797



nol = 7:3).

Punto de fusión: 131-135°C; punto de fusión del clorhidrato: 204-207°C.

De modo análogo a los Ejemplos 1 a 3 se prepararon los siguientes compuestos:

5

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).

10

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.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 206-208°C (con descomposición).

15

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 187-188°C (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-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión 164-166°C (con descomposición).

20

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

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 182-184°C (con descomposición).

25

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-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.
- 5 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.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-(hidroxi-ter.-butil-amino)-etanol. Punto de fusión: 228-230°C (con descomposición).
- 10 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-ciclopentilamino-etanol. Punto de fusión: 138-144°C.
- 15 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-[1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-propilamino]-etanol. Punto de fusión: 189-192°C.
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 186-189°C.
- 20 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 213-215°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 215-216°C (con descomposición).
- 25 Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diciano-fenil)-2-ter.-butilamino-

425797



- etanol. Punto de fusión: 251-253°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 172-174°C (con descomposición).
- 5 Bromhidrato de 1-(4-amino-3-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 174-175°C (con descomposición).
- 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-ciclobutilamino-etanol. Punto de fusión: 177-178°C.
- 10 Clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-pentilamino-etanol. Punto de fusión: 176-178°C (con descomposición).
- Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 177-179°C (con descomposición)
- 15 1-(4-amino-3-cloro-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 148-149°C.
- 1-(4-amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol. Punto de fusión: 151-152°C.

Ejemplo 4.

20 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol

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

Preparado a partir de 5-(4-amino-3-fluor-fenil)-3-ciclopropil-oxazolidona (2) análogamente al Ejemplo 3.

25

Ejemplo 5.

1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-(ciclopropilmetilamino)-etanol



Punto de fusión del clorhidrato: 186-187°C (con descomposición).

Preparado a partir de 5-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-ciclopropilmetil-oxazolidona-(2) análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 6.

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

1,35 g de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol son disueltos en 30 ml de benceno y son mezclados con 1,2 ml de solución acuosa al 40% de formaldehído. Se concentra a la presión normal hasta la mitad de volumen, se mezcla con aproximadamente 35 ml de benceno y se pone en ebullición a reflujo durante 5 horas. Luego se añaden a esto 1,5 ml más de solución de formaldehído y se repite el procedimiento descrito todavía tres veces más. Se lleva hasta sequedad en vacío, se disuelve en éter y se separa por filtración de algunos flóculos insolubles. El producto filtrado es acidificado débilmente con ácido clorhídrico etéreo y el producto precipitado es cristalizado por fricción. Se filtra con succión y se recrystaliza en acetona/éter. El clorhidrato obtenido del compuesto arriba citado funde a 163-165°C (con descomposición).

Ejemplo 7.

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

425797

30



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 formaldehido de modo análogo al Ejemplo 6.

Ejemplo 8.

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 propionaldehido 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 propionaldehido 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 [74 protones, $-C(CH_3)_3$ y $-CH_2-CH_2-$];
2,5 - 2,95 y 3,1 - 3,7 ppm 2 multipletes [2 protones $Ar-CH-CH_2-N$];
4,0 - 4,3 ppm singulete [2 protones, NH_2];



4,4- 5,2 ppm multiplete [2 protones, Ar- $\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} <$ y $-\text{O}-\underset{\text{N}}{\overset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$];
 6,8 - 7,35 ppm multiplete [2 protones aromáticos].

5

Ejemplo 9.

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 8.

10

Sustancia amorfa; comprobación de la estructura por espectro de RMN (en CDCl_3) 0,85-1,2 ppm multiplete [5 protones, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $>\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$];

15

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, Ar- $\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} <$]; 3,9 - 4,2 ppm singulete, [2 protones, NH_2]; 4,4 - 4,9 ppm multiplete [2 protones, Ar- $\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} <$ y $-\text{O}-\underset{\text{N}}{\overset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 6,8 - 7,3 ppm multiplete [2 protones aromáticos].

20

Ejemplo 10.

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

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

25

425797

30 ABR.



Preparada a partir de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-
-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y formaldehido análogamente al
Ejemplo 8.

Ejemplo 11.

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 des
composición). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluo
rometil-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol y acetaldehido de modo aná
logo al Ejemplo 8.

Ejemplo 12

15

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

a) 1-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-
-ter.-butil)-amino-0-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol y d-1-(4-ace
tilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-0-(N-car
bobenzoxi-l-alanil)-etanol.

20

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'-carbo
nildiimidazol y se agita durante tres horas a la temperatura am-
biente. A continuación se añade gota a gota una solución de 10 g
de d,1-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-
-amino-etanol en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto y un trozo de

25

425797

30/10/74



5 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).

10 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).

15 Las fracciones que contienen sustancia son concentradas hasta sequedad en vacío y son recristalizadas en éter. Se obtienen cristales incoloros, que consisten en l-1-(4-acetilamino-3-fluoro-fenil)-2-(N-bencil-N-ter.-butil)-amino-0-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol puro.

20 $[\alpha]_{364}^{20} = -101^{\circ}$ (c = 2,0; en metanol); valor $R_f = 0,27$.

25 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: 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-acetilami

425797



$$[\alpha]_{364}^{20} = -123,3^{\circ} \text{ (c = 1,0; en metanol).}$$

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.-
 5 -butil)-amino-O-(N-carbobenzoxi-L-alanil)-etanol oleoso arriba ob-
 tenido 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 tem-
 peratura de reflujo. Tras enfriar se reparte entre cloroformo y
 agua, y se extrae la fase acuosa cuatro veces más con cloroformo.
 10 Las soluciones en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de
 sodio y concentradas hasta sequedad en vacío. El residuo, que con-
 siste 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
 15 pH 6 con ácido clorhídrico estéril, es mezclado con 0,1 g de pala-
 dio (al 10%) sobre carbón y es hidrogenado a la temperatura ambien-
 te y 5 atmósferas de presión en un sistema de aparatos de Parr, has-
 ta que ya no se absorbe nada más de hidrógeno. Después de haber fil-
 trado con succión el catalizador se concentra hasta sequedad en va-
 cío y el residuo sólido, que consiste en clorhidrato de d-1-(4-ami-
 20 no-3-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol, es llevado a crista-
 lización en isopropanol después de haber añadido éter.

Punto de fusión: 198-200°C. (con descomposición).

$$[\alpha]_{364}^{20} = +124,4^{\circ} \text{ (C = 1,142; en metanol).}$$

Ejemplo 13.

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

425797



1-1-(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-O-[(-)-mentoxi-carbonil]-etanol

5

10

15

20

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. 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 lleva 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 éter.

25

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 igual intensidad con los valores de R_f aproximados de 0,45 y 0,55.

425797

30



b) Desdoblamiento de d- y l-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluoro-metilfenil)-2-ter.-butilamino-0-[(-)-mentoxi-carbonil]-etanol.

5 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, 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 de sílice (6,5 cm de diámetro, 107 cm de longitud, 2,2 kg 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 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. $[\alpha]_{364}^{20} = +74,1^{\circ}$ (c = 1,0; en cloroformo).

20 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 casi pura, con el valor R_f 0,45, son reunidas y concentradas por evaporación en vacío. Por medio de una
25 recristalización del residuo obtenido en éter de petróleo se obtiene

425797



1-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ter.-butilamino-
-0-[(-)-mentoxi-carbonil]-etanol cromatográficamente puro.

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

5

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

10

1,6 g de 1-1-(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 du-
rante 65 horas. Se concentra por evaporación en vacío y se purifi-
ca el residuo por cromatografía en columna (sobre gel de sílice;
en cloroformo : metanol: amoníaco concentrado = 90:10:1). Las frac-
ciones con la sustancia deseada son reunidos y concentrados en va-
cío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, y la solución se
mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico 4 N en iso-
propanol, separándose por cristalización el clorhidrato del compues-
to citado. Punto de fusión: por encima de 194°C lenta descomposi-
ción. $[\alpha]_{364}^{20} = +154,9^{\circ}$ (c = 1,0; en metanol).

15

20

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

25

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 purificación por cromatografía
de modo análogo al Ejemplo para el compuesto enantiómero.

425797



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

Ejemplo 14.

5 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

205 g de d,l-1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-
-ter.-butilamino-etanol y 118 g de ácido dibenzoil-D-tartárico
son disueltos en 2,5 litros de etanol caliente, son filtrados y
10 dejados reposar durante un día a la temperatura ambiente, para la
orystalización. El producto obtenido es reorystalizado seis ve-
ces en metanol-éster, 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). $[\alpha]_{364}^{20} =$
15 + 332,9° (c = 2,0; metanol).

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

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

25 Las aguas madres del precipitado del di-benzoil-D-tar-
trato de d-[1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-

425797



-etanol] y las de la primera cristalización son reunidas, con-
 centradas 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
 5 (enriquecido con forma 1) son disueltos en 1,8 litros de eta-
 nol absoluto y mezclados con una solución de 82 g de ácido di-
 benzoil-L-tartárico en 500 ml de etanol absoluto, son concentra-
 dos hasta un volumen de 1 litro y dejados reposar a la tempera-
 tura ambiente durante tres días para la recristalización. El pro-
 ducto obtenido es recristalizado seis veces en metanol/éter. De
 10 este modo se obtiene el di-benzoil-L-tartrato de 1-(4-amino-
 3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol] en forma pura.

Punto de fusión: 204-206°C (con descomposición). [α]

$$\begin{matrix} 20 \\ 364 \end{matrix} = -330,2^\circ \text{ (c = 2,0; en metanol).}$$

15 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 áci-
 do clorhídrico etanólico absoluto y se lleva a cristalización, por
 adición de éter, el clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-fluoro-
 20 -fenil)-2-ter.-butilamino-etanol.

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

Ejemplo 15.

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

25 Punto de fusión del clorhidrato: 210-211°C (con descom)



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

Preparado a partir de d, l-1-(4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter.-butilamino-etanol por cristalización fraccionada del di-benzoil-D-tartrato de modo análogo al Ejemplo 14.

5

1-1-(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).

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 14.

10

Ejemplo 16.

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

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

15

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 14.

20

l-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 14.

25

425797



5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 8 de Septiembre de 1973, bajo el Nº P 23 45 442.4 y el 2 de Noviembre de 1973, bajo el Nº P 23 54 961.3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

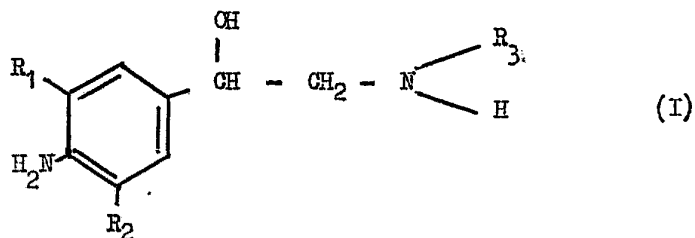
10

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

4.4.74

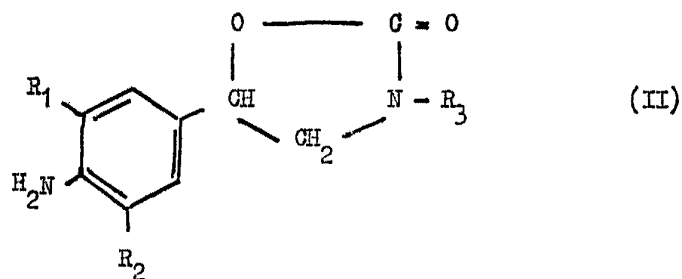
- 34 -

mCe



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo
 o 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 carbo-
 no, un grupo hidroxilo, alcoholo, aminoalcoholo, dialcoholaminoalco-
 5 hilo, trifluorometilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, carbalcoxi
 o carbamoilo; R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohi-
 lo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, un
 grupo hidroxilo-alcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alque-
 nilo, alquinilo o un grupo aralcoholo eventualmente sustituido, así
 10 como de sus antipodas ópticamente activos y de sus sales por adi-
 ción de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente
 compatibles, caracterizado porque se somete a hidrólisis una oxa-
 zolidona de la fórmula general II,

15



20

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente; y un
 compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el pro-
 25 cedimiento, en que R_2 representa un grupo ciano, es transformado

ME

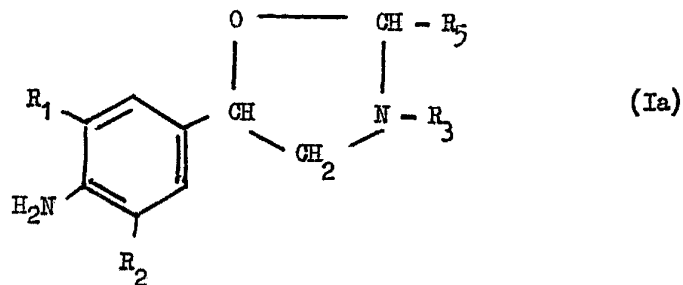
425797



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 carbamilo o carboxilo, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que R_2 significa un grupo carbamilo 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 antipodas ópticamente activos y/o un compuesto de la fórmula general I 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 alcoholo de cadena recta o ramificada, en una oxazolidina de la fórmula general Ia



25

4.4.74

ME

425797



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

5

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

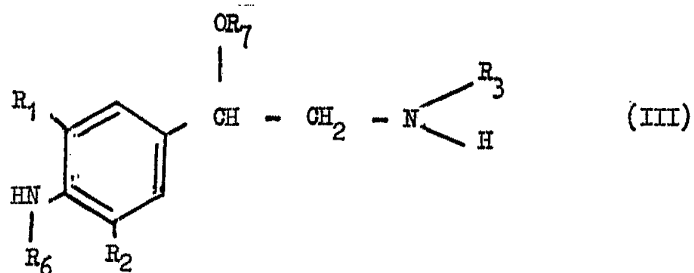
10

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un ácido o en presencia de una base a temperaturas entre 0 y 110°C.

15

4^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 mezcla de los compuestos diastereoisómeros de la fórmula general III

20



25

4.4.74

MGE

425797



5 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 los radicales R_7 y R_6 , siempre que éste no signifique hidrógeno, son separados.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el desdoblamiento de racemato se efectúa por medio de cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras.

15 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 L(-)-málico, ácido L(+)-mandélico, ácido d- α -bromo-camfo- Π -sulfónico o ácido l-quinico.

20 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, 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.

25 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el desdoblamiento de racemato se efectúa por cromatografía en columna en presencia de un material de soporte

MCE

425797 30 ABR



ópticamente activo.

5

9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, 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^o y 100^oC.

10

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

15

11^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas amino-fenil-etanolaminas.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 30 ABR. 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Poder.

25

ME

4.4.74