

3. A
377A

PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH.26224-SPAIN.-

Int. Cl. ²	C07C
.....	
.....	

427573

Memoria Descriptiva

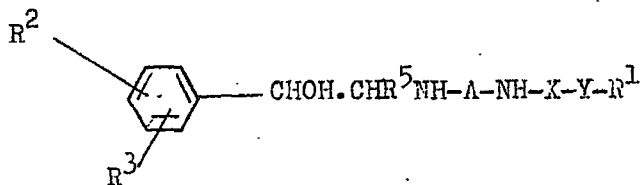
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE
ETANOLAMINA.-

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad
inglesa, residente en Imperial Chemical House,
Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.-

Este invento se refiere a un procedimiento para
la obtención de nuevos derivados de la etanolamina que poseen
actividad bloqueante β -adrenérgica.

De acuerdo con el invento se provee un nuevo de-
5. rivado de la etanolamina de la fórmula:

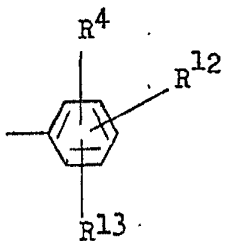


5.

en donde A representa un radical alquileo de desde 2 a 6 átomos de carbono, donde R^1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquencilo, halogenoalquilo o cicloalquilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, o representa

10.

un radical arilo, de fórmula:



15.

donde R^2 , R^3 , R^{12} y R^{13} , que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada uno de ellos, un átomo halógeno o de hidrógeno, un radical nitro, amino o ciano o un radical alquilo, alquencilo, alcoxi, alquenciloxi, hidroxialquilo, alcanilo, acilamino o alcanosulfonamido, cada uno de ellos de hasta 6 átomos de carbono, en donde R^4 representa el átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo o carbamilo, en donde R^5 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, donde X representa el radical carbonilo o sulfonilo y donde Y representa una unión directa, o un radical alquileo o alquilenoxi, cada uno de ellos de hasta 6 átomos de carbono, o el radical imino ($-NH-$), o (excepto cuando R^1 representa el átomo de hidrógeno) representa el átomo de oxígeno o una sal de adición de ácido del mismo.

20.

25.

30. Se observará que el derivado de etanolamina del

- invento posee un átomo de carbono asimétrico, es decir el átomo de carbono del grupo -CHOH- en la cadena lateral de etanolamina, y puede, por lo tanto, existir en formas racémicas y ópticamente activas. Debe entenderse que este invento comprende la forma racémica del derivado de etanolamina y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad de bloqueo β -adrenérgica, siendo tema de conocimiento general la forma en que un compuesto racémico puede resolverse en sus formas ópticamente activas y como la actividad de bloqueo β -adrenérgica de estas formas puede ser determinada. Debe comprenderse que la actividad de bloqueo β -adrenérgica generalmente predomina en aquella forma ópticamente activa que tiene la configuración absoluta "R" del mencionado grupo -CHOH-.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- Un valor adecuado para el radical alquileno A es, por ejemplo, el radical etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno o 1,1-dimetiletileno. A es, preferentemente, el radical etileno, 1-metiletileno, ó 1,1-dimetiletileno.
- Un valor adecuado para R^1 cuando representa un radical alquilo, alquenilo, halogenoalquilo o cicloalquilo es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, alilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- Un valor adecuado para R^2 , R^3 , R^{12} ó R^{13} cuando representa un átomo de halógeno es, por ejemplo, el átomo de fluor, cloro, bromo o yodo.
- Un valor adecuado para R^2 , R^3 , R^{12} , ó R^{13} cuando representa un radical alquilo, alquenilo, alcoxi, alqueni-
loxi, hidroxialquilo, alcanilo, acilamino o alcanosulfona-

mido es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-propilo, alilo, metoxi, isopropoxi, aliloxi, hidroximetilo, l-hidroxi-tilo, formilo, acetilo, acetamido o metanosulfonamido.

5. Un valor adecuado para R^5 cuando representa un radical alquilo, es, por ejemplo, el radical metilo o etilo.

Un valor adecuado para Y cuando representa un radical alquilenos o alquilenoxi es, por ejemplo, el radical metileno, etileno, metilenoxi, etilenoxi, trimetilenoxi o etilidenoxi.

10. Una sal de adición de ácido adecuada de un derivado de etanolamina del invento es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o una sal derivada de un ácido orgánico, por ejemplo, un oxalato, lactato, tartrato, acetato, salicilato, citrato, benzoato, β -naftoato, adipato o 1,1-dimetileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), o una sal derivada de una resina sintética acídica, por ejemplo, una resina de poliestireno sulfonada.

15. Un derivado de etanolamina preferido del invento es un compuesto de la fórmula dada anteriormente en donde A representa el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-metiletileno, donde R^1 representa un radical alquilo o cicloalquilo cada uno de hasta 6 átomos de carbono, en donde R^2 y R^3 ambos representan hidrógeno, en donde X representa el radical carbonilo y donde Y representa la unión directa o una sal de adición de ácido del mismo.

20. Un segundo derivado de etanolamina preferido del invento es un compuesto de la fórmula dada precedentemente en donde A representa el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno, donde R^1 representa un radical fenilo,

25. 30.

corofenilo o metoxifenilo, donde R^1 y R^3 ambos, representan hidrógeno, donde X representa el radical carbonilo y donde Y representa el radical metileno o una sal de adición de ácido del mismo.

5. Son derivados específicos de etanolamina del invento aquellos descritos en los Ejemplos. De ellos, los compuestos preferidos en virtud de su alta actividad de bloqueo β -adrenérgica son 1-fenil-2-(β -ciclopentanocarbonamidoetil)aminoetanol; 1-fenil-2-(β -isobutiramidoetil)aminoetanol; 10. 1-fenil-2-(β -p-metoxifenilacetamidoetil)aminoetanol; 1-fenil-2-(β -propionamidoetil)aminoetanol; 1-fenil-2-(β -n-butiramidoetil)aminoetanol; 1-fenil-2-(β -fenilacetamidoetil)aminoetanol; 1-fenil-2-(1-metil-2-p-clorofenilacetamidoetil)aminoetanol; 1-fenil-2-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)aminoetanol; 15. 1-fenil-2-(1,1-dimetil-2-isobutiramidoetil)aminoetanol y fenil-2-(1,1-dimetil-2-fenilacetamidoetil)aminoetanol y las sales de adición de ácido del mismo; y de estos los compuestos más preferidos son 1-fenil-2-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)aminoetanol, especialmente los isómeros (1R)-20. 1-fenil-2-[(1R)-1-metil-2-fenilacetamidoetil]aminoetanol y (1R)-1-fenil-2-[(1S)-1-metil-2-fenilacetamidoetil]aminoetanol, de los mismos, y las sales de adición de ácido de los mismos.

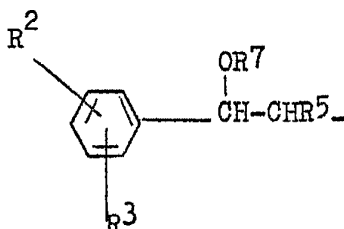
25. El derivado de etanolamina del invento puede ser fabricado por medio de cualquier proceso químico conocido como útil para la fabricación de compuestos químicamente análogos.

30. De acuerdo con el invento se provee un proceso para la fabricación del derivado de etanolamina del invento que comprende el armado en secuencia, por síntesis química,

de los cuatro radicales:

(I) un radical 1-hidroxi-1-feniletilo, de fórmula:

5.



10.

donde R^2 , R^3 y R^5 tienen los significados establecidos precedentemente y donde R^7 representa hidrógeno o un grupo protector; (II) un radical imino de la fórmula $-NR^8-$, donde R^8 representa hidrógeno o un grupo protector; (III) un radical de la fórmula $-A-NR^9-$ donde A tiene el significado antes establecido y donde R^9 representa hidrógeno o un grupo protector; y (IV) un radical de la fórmula $-X-YR^1$ donde R^1 , X e Y tienen los significados establecidos precedentemente; subsiguientemente si uno o más de R^7 , R^8 y R^9 representan un grupo protector, se retiran el o los grupos protectores.

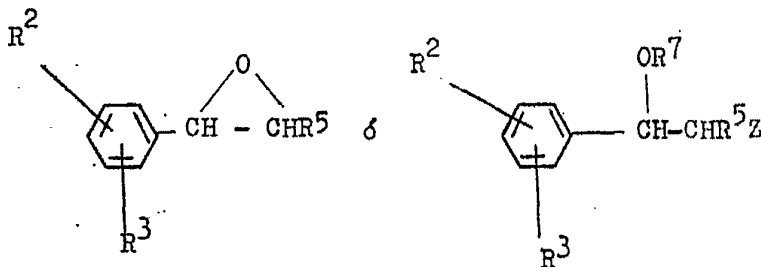
15.

20.

Las distintas etapas del armado pueden llevarse a cabo en cualquier orden posible. Así, por ejemplo:

(a) Un derivado fenilalquilo, de fórmula:

25.



30.

donde R^2 , R^3 , R^5 y R^7 tienen los significados antes esta-

blecidos y donde Z representa un radical desplazable, o una mezcla de tales compuestos, puede hacerse reaccionar con un amino de fórmula:

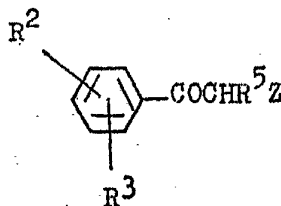


donde A, R¹, R⁸, R⁹, X e Y tienen los significados antes establecidos, o con un precursor de tal amino.

10. Un valor adecuado para Z es, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo el átomo de cloro o bromo, o un radical sulfonyloxi, por ejemplo un radical alcanosulfonyloxi de hasta 6 átomos de carbono o un radical arenosulfonyloxi de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical metanosulfonyloxi, benzensulfonyloxi o tolueno-p-sulfonyloxi.

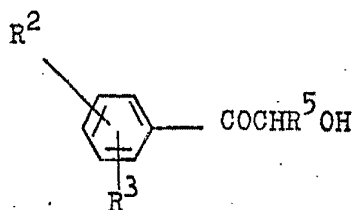
15. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o puede ser acelerada o completada por la aplicación de calor, por ejemplo, calentando a una temperatura de 90-110°C; puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a una presión elevada, por ejemplo calentando en un recipiente sellado; y puede ser llevada a cabo en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol o puede utilizarse un exceso del amino como diluyente o disolvente.

20. Cualquier derivado fenilalquilo utilizado como material de partida, o una mezcla de estos, puede obtenerse por reducción, por ejemplo por medio de borohidruro de sodio o isopropóxido de aluminio, de un compuesto de fórmula:



donde R^2 , R^3 , R^5 y Z tienen los significados antes establecidos. Este compuesto a su vez puede obtenerse del correspondiente derivado de acetofenona, tanto directamente, cuando Z representa un átomo de halógeno, como a través del correspondiente compuesto hidroxilado de la fórmula:

5.

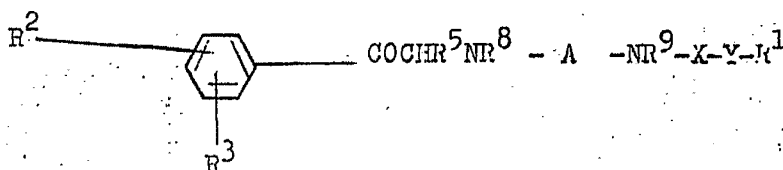


10.

donde R^2 , R^3 y R^5 tienen los significados antes establecidos.

(b) Un compuesto de fórmula:

15.



20.

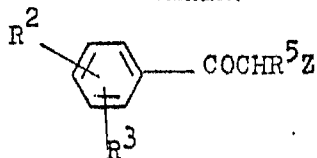
donde A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 , X e Y tienen los significados antes establecidos, puede reducirse.

La reducción se puede llevar a cabo por medio de un borohidruro de metal, por ejemplo borohidruro de sodio, en un diluyente o disolvente apropiado, por ejemplo metanol, o por medio de hidrogenación catalítica, por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel.

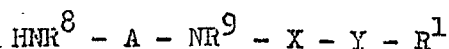
25.

El material de partida puede obtenerse por la reacción de un compuesto de fórmula:

30.



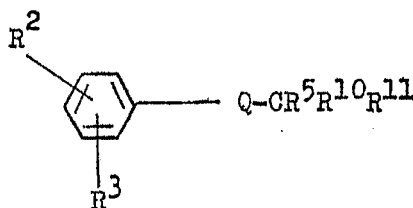
donde R^2 , R^3 , R^5 y Z tienen los significados antes establecidos, con una amina de fórmula:



5. donde A , R^1 , R^8 , R^9 , X e Y tienen los significados establecidos precedentemente, o con un precursor de tal amina, en un disolvente apropiado, por ejemplo dioxano o metanol.

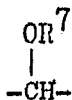
(c) Un compuesto de fórmula:

10.



15.

donde R^2 , R^3 y R^5 tienen los significados antes establecidos, en donde Q representa el radical carbonilo ($-CO-$) o un radical de fórmula:



20.

donde R^7 tiene el significado antes establecido, y donde tanto R^{10} y R^{11} conjuntamente forman el radical oxo ($=O$), o donde R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos representa el radical hidroxilo o un radical alcoxi de hasta 6 átomos de carbono, pueden hacerse reaccionar con una amina de fórmula:

25.



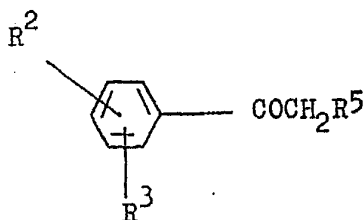
30.

donde A , R^1 , R^8 , R^9 , X e Y tienen los significados establecidos

dos precedentemente, bajo condiciones de reducción.

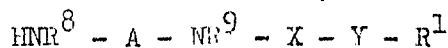
Condiciones adecuadas de reducción son provistas por ejemplo, por un borohidruro de metal alcali, por ejemplo borohidruro de sodio, en un disolvente o diluyente apropiados, por ejemplo metanol o etanol, o por, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de platino, paladio o níquel.

El material de partida en donde Q representa el radical carbonilo puede obtenerse por la oxidación de un derivado de acetofenona, de fórmula:



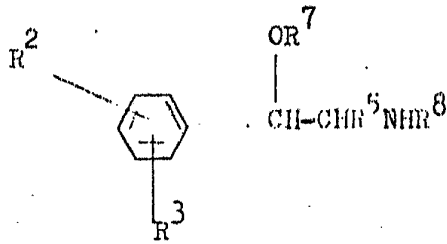
donde R², R³ y R⁵ tienen el significado precedentemente establecido, con dióxido de selenio en un disolvente apropiado, por ejemplo dioxano acuoso, opcionalmente seguido por formación acetal o hemiacetal. El material de partida donde Q representa un radical de fórmula -CHOH- puede obtenerse por la reducción del acetal del compuesto correspondiente en donde Q representa el radical carbonilo.

(d) La serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) o (c) anteriores pueden llevarse a cabo excepto que una amina de la fórmula R⁸NH₂ se utiliza en lugar de una amina de fórmula:



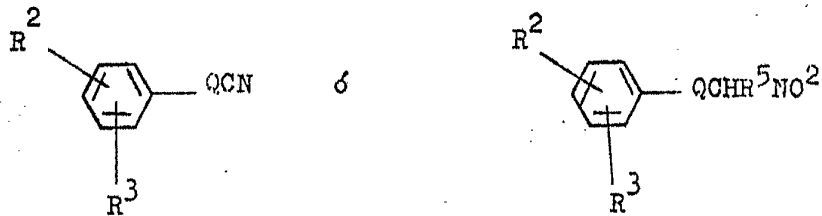
entendiéndose que cuando R⁸ representa hidrógeno, la amina es amoniaco. El producto final obtenido, que tiene la fórmula:

5.



donde R^2 , R^3 , R^5 , R^7 y R^8 tienen los significados establecidos precedentemente, pueden alternativamente obtenerse, cuando R^8 representa hidrógeno, por la reducción de, por ejemplo, un compuesto de fórmula:

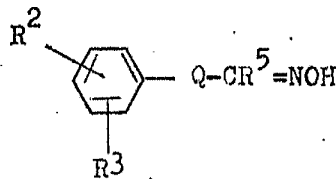
10.



15.

donde R^2 , R^3 , R^5 y Q tienen los significados antes establecidos (cuyo compuesto puede obtenerse, cuando Q representa el radical -CHOH-, por la reacción de un derivado de benzaldehído correspondiente con respectivamente, cianuro de hidrógeno o un nitroalcano, por ejemplo, nitrometano), o por la reducción de una oxima de fórmula:

20.



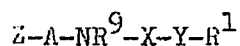
25.

donde R^2 , R^3 , R^5 y Q tienen los significados establecidos precedentemente (cuya oxima puede obtenerse por medios convencionales del aldehído o cetona correspondiente, o por la

30.

reducción de cualquier otro compuesto adecuado que contenga un grupo reducible a un grupo amino primario, por ejemplo un grupo diazo o azido).

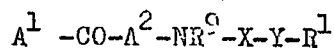
5. El radical $-A-NR^9-X-Y-R^1$ puede ser posteriormente insertado como etapa separada, por ejemplo ya sea por la reacción del producto final precedente con un compuesto de fórmula:



10.

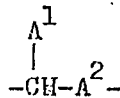
donde A, R^1 , R^9 , X, Y, y Z tienen los significados antes expresados, o por la reacción bajo condiciones de reducción del mismo producto final con un compuesto carbonilo de fórmula:

15.



20.

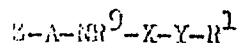
donde R^1 , R^9 , X e Y tienen los significados expresados anteriormente y donde A^1 representa hidrógeno o un radical alquilo y A^2 representa un radical alquileno tal que el radical



25.

tiene el mismo significado que el expresado anteriormente para A.

La reacción que involucra un compuesto de fórmula:



30.

puede convenientemente realizarse en presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol o isopropanol, a una temperatura elevada, por ejemplo en el punto de ebullición del diluyente o disolvente.

5.

Son condiciones de reducción adecuadas para la reacción que involucra el compuesto carbonilo aquellas proporcionadas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio o platino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo en uno o más disolventes elegidos entre agua, etanol y un exceso del compuesto carbonilo utilizado como material de partida; o por la presencia de un borohidruro de metal alcali, por ejemplo borohidruro de sodio o cianoborohidruro de litio, en un diluyente o disolvente

10.

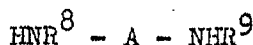
inerte, por ejemplo en uno o más disolventes elegidos entre agua, etanol, metanol y un exceso del compuesto carbonilo utilizado como material de partida. Debe entenderse que cuando en el material de partida R^1 representa un radical alqueno, o R^2 ó R^3 o ambos representan un átomo de halógeno o un radical nitro, ciano, alqueno, alquenoiloxi o alcenoilo, preferentemente se evita el uso de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación para proporcionar las condiciones de reducción, para evitar que el radical R^1 , R^2 , ó R^3 sea afectado por hidrogenación catalítica.

15.

20.

25.

(e) La serie de reacciones descritas bajo (a), (b), (c) ó (d) que preceden pueden ser llevadas a cabo excepto que una amina que contenga un radical de fórmula:



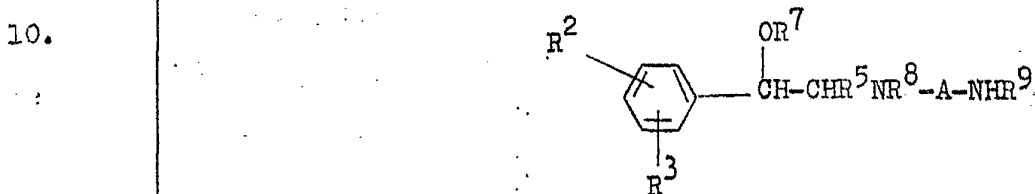
30.

donde A, R^8 y R^9 tienen los significados anteriores, se uti-

liza en lugar de una amina de fórmula:



5. o la reacción descrita bajo (d) que precede puede llevarse a cabo excepto que el radical $-\text{A-NHR}^9$ se inserta en lugar del radical $-\text{A-NR}^9 - \text{X-Y-R}^1$. El eslabón amídico $-\text{NR}^9 - \text{X}$ puede entonces formarse como una etapa separada por reacción del producto resultante, que tiene la fórmula:



15. donde R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y A tienen los significados precedentemente establecidos, con un compuesto de fórmula:



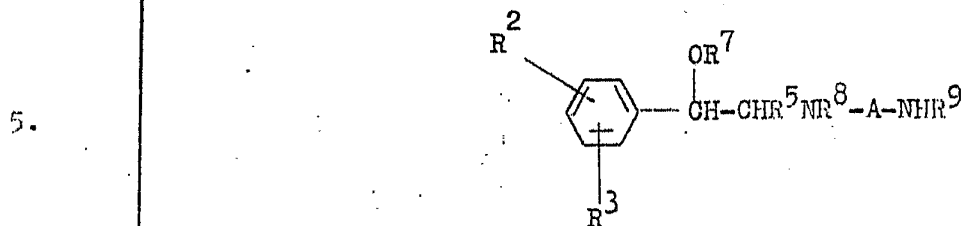
20. donde R^1 , X e Y tienen los significados expresados precedentemente y donde Z^1 representa un radical desplazable, o, cuando X representa el radical carbonilo e Y representa el radical imino, con un isocianato de fórmula OCN-R^1 , donde R^1 tiene el significado precedentemente establecido.

25. El radical desplazable Z^1 puede ser un átomo de halógeno, por ejemplo el átomo de cloro o bromo, o un radical alcoxi, por ejemplo el radical metoxi o etoxi, o puede ser el átomo de oxígeno de manera que el compuesto $(\text{R}^1 - \text{Y} - \text{X})_2\text{Z}^1$ sea un anhídrido ácido.

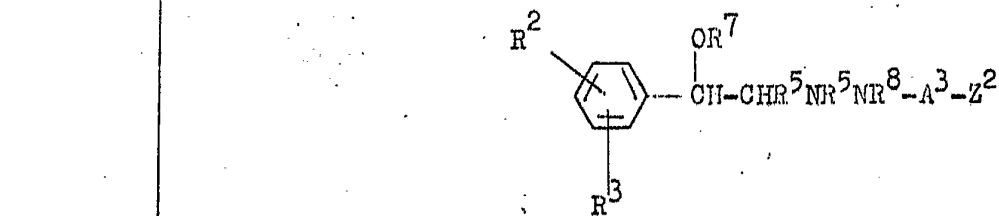
30. La reacción para formar el eslabon amido puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente inerte, por

ejemplo tolueno o tetrahidrofurano.

El producto intermedio de fórmula:



10. puede, cuando R⁹ representa hidrógeno, obtenerse alternativamente por, por ejemplo, la reducción del radical nitro, ciano, o carbamoilo de un compuesto de fórmula:



20. donde R², R³, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados precedentes anotados, donde A representa un radical alquileno tal que -A³-CH₂ tiene el mismo significado que se establece precedentemente para A y donde Z² representa el radical -CH₂NO₂, -CN ó CONH₂.

25. (f) Un compuesto en donde al menos uno de R⁷, R⁸, y R⁹ representa un grupo de protección puede prepararse por la serie de reacciones descriptas bajo (a), (b), (c), (d) ó (e) que precede. Alternativamente, un grupo protector adecuado puede introducirse por medios convencionales en un compuesto intermedio en cualquier etapa anterior a la etapa final.

30. Un valor adecuado para R⁷ cuando representa un grupo protector es, por ejemplo, un radical hidrogenolisable, por ejemplo un radical α-arilalquilo, α-arilalacoxicarboni-

- lo ó α -arilalcoximetilo, por ejemplo el radical bencilo, benciloxicarbonilo o benciloximetilo, o un radical acilo, por ejemplo un radical alcanilo de hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo el radical acetilo, t-butoxicarbonilo ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical benzoilo, o un radical α -alcoxialquilo (es decir, un radical que forma con el átomo de oxígeno adyacente un radical acetal), por ejemplo el radical tetrahidropiraniilo o un radical alquilo terciario, por ejemplo el radical t-butilo.

5. Un valor adecuado para R^8 cuando representa un grupo protector es, por ejemplo, un radical hidrogenolisable o un radical alquilo terciario según se define para R^7 , o un radical acilo de relativamente fácil hidrolizable, por ejemplo el radical 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Debe entenderse que cuando R^8 representa un radical acilo, este radical debe ser extractable bajo condiciones que no destruyen en encadenamiento amídico -NH-X-.

10. Alternativamente, R^7 y R^8 pueden unirse entre sí de manera que un grupo protector sirva para proteger tanto al átomo de oxígeno como el de nitrógeno. Tales grupo protectores pueden ser, por ejemplo, un radical de fórmula $-CHR^6-$, donde R^6 representa hidrógeno, o un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono, de manera que forme, conjuntamente con los átomos de oxígeno y nitrógeno adyacentes y con los dos átomos de carbono adyacentes un núcleo oxazolidino.

15. Un valor adecuado para R^9 cuando representa un grupo protector es, por ejemplo, un grupo hidrogenolisable o alquilo terciario, según se definió para R^7 ó R^8 .

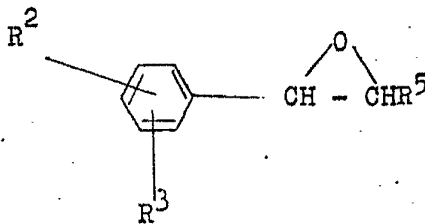
20.
25.
30.

5. El grupo protector hidrogenblisable R^7 , R^8 ó R^9 puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio-sobre-carbón, en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo etanol o etanol acuoso. El proceso puede ser acelerado o completado por la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico u oxálico.
10. El grupo protector acil R^7 ó R^8 puede retirarse por hidrólisis en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, en un diluyente o disolvente, por ejemplo, agua, metanol, etanol o una mezcla de estos. Debe entenderse que las condiciones hidrolíticas utilizadas deben ser lo suficientemente suaves para evitar la hidrólisis del encadenamiento amídico $-NH-X$.
15. El grupo protector α -alcoxialquilo R^7 o el grupo protector R^6CH- formado por R^7 y R^8 tomados conjuntamente pueden retirarse por hidrólisis en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso, y la hidrólisis puede llevarse a cabo a una temperatura de hasta $100^{\circ}C$.
20. El grupo protector alquilo terciario R^7 , R^8 ó R^9 o el grupo protector acilo R^7 , R^8 ó R^9 cuando representa un radical alcoxicarbonilo terciario, por ejemplo el radical t-butoxicarbonilo, puede retirarse por tratamiento con un ácido, por ejemplo el cloruro de hidrógeno en condiciones anhídricas, por ejemplo en solución etereal.
25. Debe entenderse que un compuesto en donde el sustituyente R^2 , R^3 , R^{12} , ó R^{13} es un radical reactivo puede ser convertido en un compuesto diferente donde R^2 , R^3 , R^{12} ó R^{13} sea un sustituyente diferente. Así, por ejem-
- 30.

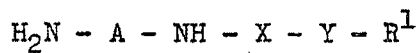
5. plo, un compuesto donde uno o más de R^2 , R^3 , R^{13} y R^{12} representen un radical nitro, alquenilo, alqueniloxi o alcanilo, puede ser reducido al compuesto correspondiente donde uno o más de R^2 , R^3 , R^{12} y R^{13} representen, respectivamente, un radical amino, alquilo, alcoxi, o hidroxialquilo.

10. Debe entenderse adicionalmente que un compuesto en donde R^4 represente un radical hidroxilo puede obtenerse por la hidrogenólisis del compuesto correspondiente donde R^4 represente un radical α -arilalcoxi, por ejemplo el radical benciloxi.

Un proceso preferido para la fabricación del derivado de etanolamina del invento comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:



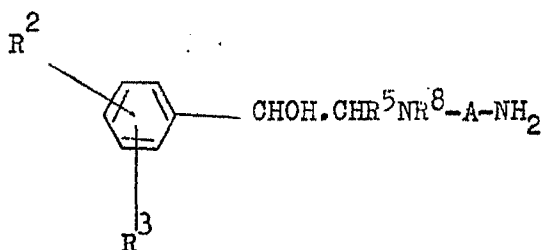
20. donde R^2 , R^3 y R^5 tienen los significados establecidos precedentemente, con una amina de la fórmula:



25. donde, A, R^1 , X e Y tienen los significados precedentemente establecidos.

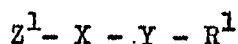
Un segundo, y más especialmente preferido, proceso para la fabricación del derivado de etanolamina del invento, comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

5.



donde R², R³, R⁵, R⁸ y A tienen los significados precedentemente establecidos, con un compuesto de fórmula:

10.



15.

donde R¹, X, Y y Z¹ tienen los significados precedentemente establecidos. Preferentemente, en esta reacción, R⁸ es el átomo de hidrógeno o el radical bencilo, y Z¹ es un átomo de halógeno, un radical alcoxi, por ejemplo el radical metoxi o etoxi, o el átomo de oxígeno de un grupo anhídrido.

20.

Las formas ópticamente activas del derivado de etanolamina del invento pueden obtenerse por la resolución de medios convencionales del derivado de etanolamina racémico correspondiente del invento.

25.

La mencionada resolución puede efectuarse haciendo reaccionar el derivado de etanolamina racémico con un ácido ópticamente activo, seguido de la cristalización fraccional de la mezcla diastereoisomérica de las sales así obtenidas de un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, donde subsiguientemente, el derivado de etanolamina ópticamente activo se libera de la sal mediante el tratamiento con una base. Un ácido, adecuado, ópticamente activo, es por ejemplo, ácido (+)- ó (-)-O,O-di-p-toluoiltartárico.

30.

El proceso de resolución puede facilitarse mediante

el tratamiento del derivado de etanolamina parcialmente resuelto en base libre obtenido después de una sola cristalización fraccional de la mezcla diastereoisomérica de sales con un agente solubilizante, por ejemplo una amina primaria, por ejemplo alilamina, en un diluyente o disolvente relativamente no polar, por ejemplo éter de petróleo.

5.

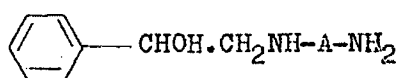
Alternativamente, una forma ópticamente activa de un derivado de etanolamina puede obtenerse llevando a cabo un proceso para la fabricación del derivado de etanolamina utilizando un material de iniciación ópticamente activo apropiado. Este procedimiento es particularmente preferido cuando, además del centro asimétrico $-\text{CHOH}-$, existe otro centro asimétrico en el radical alquileo $-\text{A}-$ ó en el grupo $-\text{Y}-\text{R}^i$, y es un procedimiento particularmente apropiado cuando se utiliza en la serie de reacciones descritas bajo el apartado (e) precedentemente.

10.

15.

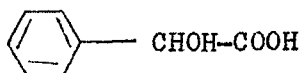
Un intermediario ópticamente activo, de fórmula:

20.



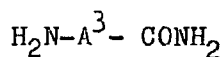
puede obtenerse convenientemente por la reacción de ácido mandélico, de fórmula:

25.



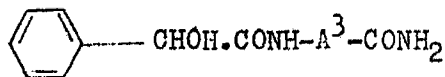
comercialmente obtenible en ambas formas (R)-(-)- y (S)-(+), con una amida de amino-ácido, de fórmula:

30.



donde A³ tiene el significado anteriormente expresado, seguido por la reducción con borano de los dos radicales carbonilo en el producto así obtenido, que tiene la fórmula:

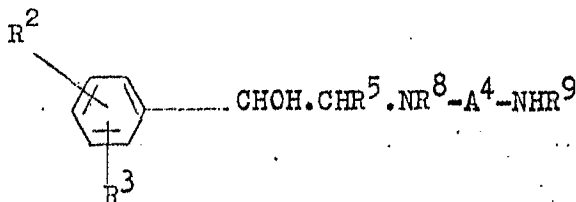
5.



Especialmente, los compuestos de las fórmulas precedentes en los que el grupo -CHOH- tiene la configuración (R)- son intermediarios valiosos.

10.

De acuerdo con otra característica del invento se provee un nuevo intermediario químico de fórmula:



15.

donde R², R³, R⁵, R⁸ y R⁹ tienen los significados establecidos precedentemente y donde A⁴ representa el radical 1-metileno (-CH-CH₂) ó 1,1-dimetiletileno $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

20.

o una sal de adición de ácido del mismo.

Un nuevo intermediario químico especialmente preferido tiene la fórmula dada precedentemente donde R², R³, R⁵ y R⁹ todos representan átomos de hidrógeno y donde R⁸ representa el átomo de hidrógeno o el radical bencilo, y un compuesto muy especialmente preferido de este tipo tiene la configuración (R)- del grupo -CHOH-.

El derivado de etanolamina del invento en forma de base libre puede convertirse en una sal de adición ácida del mismo por reacción con un ácido por medios convencionales.

25.

Según se detalla precedentemente, el derivado de eta-

5. nolanina del invento o una sal de adición de ácido del mismo posee actividad de bloqueo β -adrenérgica, y en algunos de los derivados de etanolamina esta actividad es cardio-selec-
10. tiva. La actividad de bloqueo β -adrenérgica puede determinarse por la invención de la taquicardia inducida por isoprenalina en ratas o gatos, una prueba común para la determinación de la actividad de bloqueo β -adrenérgica, y la cardio-selec-
tividad puede determinarse por la relativa ausencia de antago-
nismo de la vasodilatación inducida por isoprenalina en gatos o por el alivio producido por isoprenalina del broncoespasmo inducido por histamina en cobayas.

15. Un derivado de etanolamina preferido del invento es cinco a veinte veces más activo como agente de bloqueo β -adrenérgico que el practolol. Con dosis de un derivado de etanolamina del invento que producen bloqueo β -adrenérgico efectivo en ratas o gatos, no se presentan síntomas de toxicidad.

20. Algunos de los derivados de etanolamina del invento y, en especial, el compuesto 1-fenil-2-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)aminoetanol, y especialmente los altamente activos estereoisómeros del mismo, poseen actividad agonista β -adrenoceptora parcial, como así también la habilidad de bloquear la acción de estimulantes exógenos y endógenos β -adrenérgicos. Esta actividad secundaria es en algunos casos lo suficiente-
25. mente marcada para que el derivado de etanolamina sea útil para aliviar broncoespasmos y para la dilatación de los vasos sanguíneos con el concomitante descenso de la presión sanguínea.

30. El derivado de etanolamina del invento puede ser administrado a animales de sangre caliente, incluyendo al

hombre, en la forma de una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un derivado de etanolamina del invento o una sal de adición de ácido del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5.

Una composición adecuada es, por ejemplo, una tableta, cápsula, solución o suspensión acuosa o aceitosa, emulsión, solución o suspensión aceitosa o acuosa inyectable, polvo dispersable, formulación de vaporización o en aerosol.

10.

La composición farmacéutica puede contener, además del derivado de etanolamina del invento, una o más drogas elegidas entre los sedantes, por ejemplo fenobarbitona, meprobamato, clorpromazina y las drogas sedantes de benzodiazepina, por ejemplo clordiazepóxido y diazepam; vasodilatadoras, por ejemplo trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol, y dinitrato isosorbida; diuréticos, por ejemplo, clorotiazida; agentes hipotensivos, por ejemplo reserpina, betaíidina y guanetidina; agentes estabilizantes de membrana cardíaca, por ejemplo, quinidina; agentes utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros temblores, por ejemplo benzhexol; agentes cardiotónicos, por ejemplo, preparaciones de digitalis, agentes de bloqueo β -adrenérgicos, por ejemplo fentolamina y broncodilatadores simpato-

15.

miméticos, por ejemplo, isoprenalina, orciprenalina, adrenalina y efedrina.

20.

Cuando se utiliza para el tratamiento de enfermedades cardíacas, por ejemplo, agina pectoris y arritmias cardíacas, o para el tratamiento de broncoespaños, hipertensión o estados de ansiedad en el hombre, se espera que el derivado de etanolamina se dará al hombre en una dosis oral total de

25.

30.

- entre 20 mg. y 600 mg. diarias, a dosis espaciadas a intervalos de 6 - 8 horas; o en una dosis intravenosa de entre 1 mg. y 20 mg. Las formas de dosificación oral preferidas son tabletas o cápsulas que contienen entre 10 y 100 mg. y preferentemente 10 mg. ó 40 mg. de ingrediente activo. Las formas de dosificación intravenosas preferidas son soluciones acuosas estériles del derivado de etanolamina o de una sal de adición de ácido no tóxica del mismo que contenga entre 0,05% y 1% peso/volumen de ingrediente activo y más especialmente que contenga 0,1% peso/volumen de ingrediente activo.

El invento se ilustra, pero no queda limitado, por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

- Se calienta bajo reflujo y durante 5 horas una mezcla de 2,24 g. de hidrocloreuro de N-(β -aminoetil)benzenosulfonamida, 1,2 ml. de óxido de estireno, 50 ml. de isopropanol, 0,4 g. de hidroxido de sodio y 5 ml. de agua. Se evapora la mezcla hasta sacarla bajo presión reducida se disuelve y el residuo en 20 ml. de acetato etil. Esta solución se agrega a una solución de 1,26 g. de ácido oxálico en 20 ml. de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza del etanol. Se obtiene así hidrogenoxalato de 2-(β -benzenosulfonamidoetilamino)-1-feniletanol, m.p. 228-230°C (con descomposición).

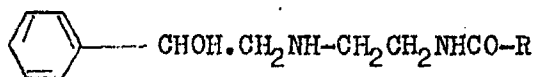
Ejemplo 2

- Se calientan bajo reflujo, durante 4 horas una mezcla de 2,32 g. de oxalato de N-(β -aminoetil)ciclopentanocarboxamido, 1,2 ml. de óxido de estireno, 50 ml. de isopropanol, 0,8 g. de hidroxido de sodio y 4 ml. de agua. La mezcla se filtra, el filtrado se seca por evaporación bajo presión

reducida y el residuo se cristaliza del acetato de etilo. Se obtiene así 2-(β -ciclopentanocarbonamidoetilamino)-1-feniletanol, p.f. 106-108°C.

5. El proceso descrito precedentemente se repite, excepto que la N-(β -aminoetil)amida apropiada se utiliza como material de partida en lugar de N-(β -aminoetil)ciclopentanocarboxamida. Así se obtienen los compuestos descritos en la siguiente tabla, todos los cuales se cristalizan del acetato de etilo:

10.



15.

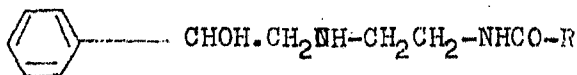
R	p.f. (°C)
metilo	106-108
isopropilo	100-101
n-butilamino	102-104
p-metoxibencilo	114-115
p-clorobencilo	117-120
20. p-clorofenoximetilo	104-106

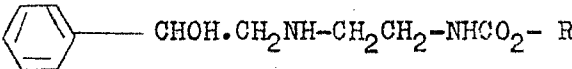
25.

Ejemplo 3

El proceso descrito en el ejemplo 2 se repite, excepto que la N-(β -aminoetil)amida apropiada se utiliza como material de partida en lugar de N-(β -aminoetil)ciclopentanocarboxamida. Se obtienen así los compuestos descritos en las siguientes tablas:

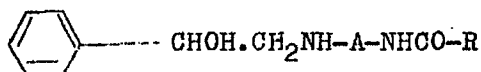
30.



R	p.f. (°C)	disolvente de cristalización
5. etilo	91-92	acetato de etilo
n-pentilo	87-88	acetato de etilo
ciclohexilo	hidrocloruro 217-218	isopropanol
metoximetilo	94-96	acetato de etilo
10. fenilo	122-124	acetato de etilo
bencilo	113-114	acetato de etilo
anilino	125-126	acetato de etilo
allilamino	102-104	dietiléter
o-alliloxymetilo	oxalato 137-139	acetonitrilo
o-allilfenoxymetilo	oxalato 164-165	isopropanol
15.		
20.		
R	p.f. (°C)	disolvente de cristalización
n-propilo	oxalato 180-182	etanol
25. o-nitrofenilo	oxalato de hidrógeno 208-209	etanol acuoso
bencilo	100-102	acetato de etilo
30.	<p><u>Ejemplo 4</u></p> <p>Una mezcla de 1,92 g. de N-(β-aminopropil)fenilacetamida, 1,2 ml. de óxido de estireno y 40 ml. de isopropanol</p>	

5. nol se calienta bajo reflujo durante 18 horas y luego se seca por evaporación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml. de acetato de etilo y la solución se agrega a una solución de 1,26 g. de ácido oxálico en 25 ml. de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza del etanol. Se obtiene así hidrogenoxalato de 2-(1-metil-2-fenilacetamidoetilamino)-1-feniletanol, p.f. 160-161°C.

10. El proceso antes descrito se repite excepto que se utiliza como material de partida la N-aminoalquilamida apropiada en lugar de N-(β-aminopropil)fenilacetamida. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla:



15.	A	R	p.f.(°C)	disolventes de cristalización
	-CH(CH ₃)CH ₂ -	ciclohexilo	oxalato 174-175	acetato de etilo/ isopropanol
	-CH(CH ₃)CH ₂ -	O-cloro- bencilo	130-131	acetato de etilo
20.	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	isopropilo	oxalato de hidrógeno 197-198	etanol
	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	bencilo	fumarato de hidrógeno 159-160	etanol
	-(CH ₂) ₃ -	isopropilo	108-109	acetato de etilo

21.

Ejemplo 5

20.

Una mezcla de 4,5 g. de 2-bromo-1-(o-clorofenil)-etanol, 3,6 g. de N-(β-aminoetil) fenilacetamida y 50 ml. de etanol se calienta a 40°C durante 3 días y luego se seca por evaporación. El residuo se tritura con 50 ml. de aceto-

5. nitrilo, la mezcla se filtra y el filtrado se seca por evaporación. El residuo se revuelve con 200 ml. de ácido 4N-hidrobromico acuoso y la mezcla se extrae tres veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. La fase acídica acuosa se basicifica a un pH 12 con solución acuosa de 11 N-hidroxido de sodio y la mezcla se extrae tres veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio y evaporan hasta estar secos bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml. de metanol y la solución se agrega a una solución de 2,3 de ácido fumárico en 50 ml. de metanol. La mezcla se filtra y el residuo sólido se tritura con 50 ml. de acetonitrilo. La mezcla se filtra y el residuo se cristaliza del isopropanol. Se obtiene así hidrogenofumarato de 1-(o-clorofenil)-2-(β -fenilacetamidoetilamino)etanol, p.f. 160-162°C.
- 10.
- 15.

20. El proceso descrito anteriormente se repite, excepto que se utilizan como material de partida 4,2 g. de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil) etanol y 2,2 g. de N-(β -aminoetil)isobutiramido. Se obtiene así hidrocloreuro de 1-(3,4-diclorofenil)-2-(β -isobutiramidoetilamino)etanol, p.f. 194-196°C., después de la cristalización de acetonitrilo.

Ejemplo 6

25. Se agregan 2,5 g. de bromuro de p-bromofenacilo a una mezcla de 3,9 g. de N-(β -aminoetil)isobutiramida y 50 ml. de metanol que se agita a 10°C, y luego se agita la mezcla durante 20 minutos más. Se agregan 1,88 ml. de solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% y la mezcla se enfría nuevamente a 10°C. Se añade 0,48 g. de borohidruro de sodio y la mezcla se agita durante 1,5 horas, se acidifica con solución acuosa de ácido clorhídrico y se evapora hasta sequedad
- 30.

5. bajo presión reducida. El residuo se agita con 150 ml. de agua y se extrae tres veces la mezcla con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa se basifica con hidróxido de sodio en solución acuosa 11N y se extrae tres veces con 75 ml. de acetato de etilo por vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad bajo presión reducida, y se cristaliza el residuo mediante acetato de etilo. De esta manera se obtiene 2-(β -isobutiramidoetil)amino-1-p-bromofeniletanol, p.f. 138-140°C.

10. El proceso arriba descrito se repite, excepto que se usan 2,3 g. de bromuro de p-metoxifenacilo como material de partida. De esa manera se obtiene 2-(β -isobutiramidoetil)amino-1-p-metoxifeniletanol, p.f. 112-113°C.

15. El proceso arriba descrito se repite, excepto que se usan bromuro de p-metilfenacil de partida y N-(β -aminoetil)propionamida como materiales de partida. De esa manera se obtiene 2-(β -propionamidoetil)amino-1-p-toliletanol, p.f. 106-107°C (cristalizado de acetato de etilo).

20. Ejemplo 7

N-(β -aminoetil)fenilacetamida (1,78 g.) se agregan a una solución de 1,4 ml. de α -bromopropiofenona en 25 ml. de dioxano y la mezcla se agita a la temperatura de laboratorio durante 90 minutos y luego se acidifica con ácido clorhídrico disuelto en éter. La fase líquida se extrae por decantación, el residuo se agita con 25 ml. de acetato de etilo y la mezcla se filtra. El residuo sólido se agrega por porciones a una solución de 1,9 g. de borohidruro de sodio en 25 ml. de metanol que se mantiene a 0-10°C, y la mezcla se agita durante una hora a 10°C, luego se acidifica con ácido clorhí-

30.

drico en solución acuosa 11N y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se cristaliza mediante isopropanol. De este modo se obtiene hidrocioruro de treo-2-metil-(β -fenilacetomidoetilamino)-1-feniletanol, p.f. 166-168°C.

5. Ejemplo 8

Una mezcla de 3,30 g. de N-(β -N-bencilaminoetil)-1-isobutiramida, 300 ml. de metanol y 18,2 g. de bromuro de 4-nitrofenacilo se agita a 10°C durante 30 minutos. Se agregan luego, por partes, 8,5 g. de borohidruro de sodio y la mezcla se agita a 10°C por otra hora más y luego se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico en solución acuosa 11N. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 ml. de hidróxido de sodio en solución acuosa 2N y 100 ml. de cloroformo, y se evapora la fase de cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 300 ml. de éter y la mezcla se enfría y filtra. El residuo sólido se cristaliza de una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:4 v/v) y de ese modo se obtiene 2-(N-bencil-N- β -isobutiramidoetilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol, p.f. 117-118°C.

Durante 30 minutos, se agrega por goteo una solución de 2,7 g. de hidrato de hidracina en 20 ml. de etanol a una mezcla de 7,0 g. del material antes mencionado, 100 ml. de etanol y 2 gm. de Níquel Raney. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. De ese modo se obtiene, como aceite que se emplea sin purificación adicional, 1-(4-aminofenil)-2-(N-bencil-N- β -isobutiramidoetilamino)-etanol.

30. Una mezcla de 0,8 g. del compuesto antes indicado,

- 30 ml. de etanol y 0,2 g. de un catalizador al 30% de paladio sobre carbono vegetal se agita vigorosamente con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que hayan sido absorbidos 95 ml. de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad con presión reducida y el residuo se cristaliza de acetonitrilo. De este modo se obtiene 1-(4 -aminofenil)-2-(β -isobutiramidoetilamino)etanol, p.f. 141-142°C.
- 5.
- Ejemplo 9
10. Una mezcla de 4,4 g. de N-(β -N-bencilaminoetil)-isobutiramida, 50 ml. de dioxano y 2,92 g. de bromuro de p-metanosulfonamidofenacilo se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 50 ml. de agua y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml. de acetato de etilo por vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se agregan 1,14 g. de borohidruro de sodio por partes, sobre una solución agitada del residuo
- 15.
20. en 30 ml. de etanol mantenida a 10°C, y la mezcla se agita durante 30 minutos, se acidifica con ácido clorhídrico en solución acuosa 11N, se diluye en 300 ml. de agua y se neutraliza con bicarbonato de sodio en solución acuosa al 10% p/v. La mezcla se extrae tres veces con 50 ml. de acetato de etilo por vez, y los extractos combinados se desecan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se tritura con 50 ml. de éter, la mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza mediante 30 ml. de acetato de etilo. De ese modo se obtienen 2-(N-bencil-N- β -isobutiramidoetilamino)-1-(p-metanosulfonamidofenil)
- 25.
- 30.

etanol, p.f. 112-113°C.

5. Una mezcla de 1,73 g. del compuesto antes mencionado, 30 ml. de ácido acético y 0,2 g. de un catalizador al 30% de paladio sobre carbono vegetal se agita vigorosamente con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se hayan absorbido 125 ml. de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 50 ml. de acetato de etilo y la solución se acidifica con solución de cloruro de hidrógeno en éter.

10. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza con 25 ml. de etanol. De ese modo se obtiene hidrocloreto de 2-(β -isobutiramidoetilamino)-1-(p-metanosulfonamidofenil) etanol, p.f. 183-184°C.

15. Las diversas N-aminoalquilamidas y N-bencil-aminoalquilamidas empleadas como materiales de partida de los Ejemplos 1 a 9 han sido descritas principalmente en nuestra solicitud nº 57970/72 copendiente para el Reino Unido (publicada como German Offenlegungschrift nº 2.362.568). Las nuevas pueden ser obtenidas mediante un proceso similar a los aquí descritos. Han sido caracterizadas las siguientes amidas intermedias nuevas:

20. Oxalato de N-(β -aminopropil)ciclohexanocarboxamida, p.f. 188-190°C (con descomposición);

25. Hidrocloreto de N-(β -aminoetil)bencilsulfonamida, p.f. 193-194°C;

Oxalato de N-(β -aminoetil)0-alilfenoxiacetamida, p.f. 142-143°C.

Ejemplo 10

30. Se agita una mezcla de 5,76 g. de N-(β -aminopropil)

- fenilacetamida, 50 ml. de etanol y 4,56 g. de fenilglioxal a temperatura de laboratorio durante 1 hora. Luego se agregan 1,04 g. de borohidruro de sodio por partes durante 10 minutos, y la mezcla se agita durante 1 hora, se acidifica con ácido acético, se diluye en 200 ml. de agua y se agita vigorosamente con 30 ml. de éter. Se separa la fase acuosa, se neutraliza con carbonato de potasio sólido y se extrae tres veces con 50 ml. de acetato de etilo por vez. Los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza bajo etanol y de ese modo se obtiene hidrogenoxalato de 2-(1-metil-2-fenilacetamidoetilamino)-1-feniletanol, p.f. 160-161°C.

Ejemplo 11

15. Una mezcla de 2-amino-1-feniletanol (0,685 g.), N-(2-oxopropil)fenilacetamida (0,955 g.). Criba Molecular Tipo 4A (B.D.H.; 2,0 g.) y 15 ml. de etanol, se calienta con reflujo durante 2 horas. Se agrega más Criba (10 g.), la mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas, se agrega nuevamente Criba (8 g.) y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 horas. La mezcla se filtra, se agrega un exceso de borohidruro de sodio, la mezcla se agita durante 1 hora, se diluye luego con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en etanol y se agrega un exceso de solución de ácido oxálico en éter. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza del etanol. De este modo se obtiene hidrogenoxalato de 2-(1-metil-2-fenilacetamidoetilamino)-1-feniletanol semihidrato, p.f. 160-161°C.

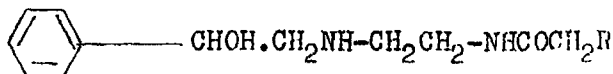
La N-(2-oxopropil)fenilacetamida empleada como material de partida puede obtenerse como sigue:

5. Se agrega reactivo de Jone (trióxido de cromo 2,67N en ácido sulfúrico acuoso; 230 ml.) durante 30 minutos a una solución agitada de 1-fenilacetamidopropane-2-ol (146,7 g.) en cloroformo (750 ml.) que se mantiene por debajo de 20°C. Se agregan 100 ml. más del reactivo de Jone a lo largo de otros 30 minutos, y la mezcla se diluye luego con agua y se separa la capa de cloroformo. La capa acuosa
10. se lava con cloroformo y las soluciones de cloroformo combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido se agita con acetato de etilo y la mezcla se filtra. De ese modo se obtiene, como producto sólido, N-(2-
15. oxopropil)fenilacetamida, p.f. 126°C.

Ejemplo 12

- Una mezcla de 0,9 g. de 2-(β-aminoetilamino)-1-feniletanol y 0,9 g. de fenoxiacetato de etilo se calienta a 90°C durante 18 horas. La mezcla se enfría y el residuo
20. se cristaliza de isopropanol. De esta manera se obtiene N-(2-fenoxiacetamidoetil)amino-1-feniletanol, p.f. 97-98°C.

- Se repite el proceso antes descrito, excepto que se emplea un éster etílico apropiado en lugar de fenoxiacetato de etilo. De este modo se obtienen los compuestos
25. descriptos en la table siguiente:



R	Punto de fusión (°C)	disolvente de cristalización	
5.	p-acetilfenoxi	124-125	acetonitrilo
	3,4-dimetoxifenilo	111-112	acetato de etilo
	p-cianofenoxi	62-63	etanol acuosos
	p-aminofenilo	143-145	etanol
	o-carbamoylfenoxi	143-145	acetonitrilo
	p-acetomidofanil	148-149	agua
10.	hidroxi	oxalato 160-161	etanol

15. Se repite el proceso antes descrito excepto que se emplea trifluoracetato de etilo en lugar de fenoxiacetato de etilo, y que el producto se aísla como una sal oxálica y se cristaliza mediante una mezcla de acetonitrilo y etanol. De esta manera se obtiene oxalato de 2-(β -trifluoracetamidoetil) amino-1-feniletanol, p.f. 186-187°C.

Ejemplo 13

20. Una mezcla de 2,7 g. de 2-(N- β -aminoetil-N-bencilamino)-1-feniletanol, 30 ml. de tolueno, 5 ml. de cloroformo, 1,5 ml. de trietilamina y 1,58 g. de anhídrido butírico se agita y se calienta bajo reflujo durante 3 horas y luego se evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en 30 ml. de ácido acético y la solución se agita vigorosamente con hidrógeno en presencia de 0,5 g. de un catalizador al 30%

25. de paladio sobre carbón vegetal a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que hayan sido absorbidos 235 ml. de hidrógeno.

30. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora hasta la sequedad y el residuo se agita con 100 ml. de agua. La mez-

5. cla se basifica con solución acuosa 11N de hidróxido de sodio y la solución acuosa se satura con cloruro de sodio. La mezcla se extrae cuatro veces con 75 ml. de acetato de etilo por vez y los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza mediante acetato de etilo y de este modo se obtiene 2-(butiramidoetilamino)-1-feniletanol, p.f. 90-91°C.

10. El proceso antes descrito se repite excepto que se usan 1,86 g. anhídrido isovalérico en lugar de 1,58 g. de anhídrido butírico. De este modo se obtiene 2-(β -isovaleramidoetilamino)-1-feniletanol, que está caracterizado como su sal de oxalato de hidrógeno, p.f. 163-165°C, después de la cristalización desde acetonitrilo.

15. El 2-(N- β -aminoetil-N-bencilamino)-1-feniletanol empleado como material de partida puede ser obtenido como sigue:

20. Una solución de 6 g. de óxido de estireno en 50 ml. de n-propanol se agrega a una mezcla agitada de 12,8 g. de N-bencil-N- β -isobutiramidoetilamina, 100 ml. de n-propanol, 4,2 g. de bicarbonato de sodio y 10 ml. de agua, y la mezcla se calienta a 90°C durante 18 horas y luego se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se calienta durante 4 horas a 90°C con una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico en solución acuosa 11N y 100 ml. de agua.

25. La mezcla se enfría y se extrae con 200 ml de éter, y la fase ácida acuosa se basifica con hidróxido de sodio en solución acuosa 11N y se extrae tres veces con 150 ml. de cloroformo por vez. Los extractos de cloroformo combinados se desecan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta la sequedad.

30.

5. dad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml. de acetonitrilo y se agrega a una solución de 12,6 g. de ácido oxálico en 100 ml. de acetonitrilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza desde etanol. De esta manera se obtiene bisoxalato de 2-(N-β-aminoetil-N-bencilamino)-1-feniletanol, p.f. 175-177°C.

La base libre se aísla de la sal de bisoxalato mediante tratamiento convencional con base acuosa y extracción mediante cloroformo, y tiene un p.f. de 142-146°C.

Ejemplo 14

10. Se agregan 4 g. de trietilamina a una solución agitada de 3,69 g. de alfa-fenoxipropionil cloruro en 50 ml. de tolueno, y luego se agrega una solución de 5,4 g. de 2-(N-β-aminoetil-N-bencilamino)-1-feniletanol en 40 ml. de tolueno. La mezcla se agita a temperatura de laboratorio durante 4
15. horas y luego se agita vigorosamente y en forma sucesiva con 30 ml. de agua, 20 ml. de bicarbonato de sodio en solución acuosa 3N y 20 ml. de agua. Se separa la fase de tolueno, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida.
20. Una mezcla de 8,3 g. del residuo, 40 ml. de ácido acético y 0,2 g. de un catalizador al 30% de paladio sobre carbono vegetal se agita vigorosamente con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se hayan absorbido 430 ml. de hidrógeno. La mezcla se filtra
25. y el filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. Una solución del residuo en 30 ml. de acetato de etilo se agrega a una solución de 2,52 g. de ácido oxálico en 20 ml. de acetato de etilo, y la mezcla se filtra. El residuo sólido se tritura con éter y luego se cristaliza mediante acetonitrilo. De este modo se obtiene oxalato de 2-β-(α-fenoxi-
- 30.

propionamido)etilamino-1-feniletanol, p.f. 107-108°C.

Ejemplo 15

5. Una mezcla de 1,7 g. de 2-(N- β -aminopropil-N-bencilamino)-1-feniletanol, 50 ml. de tolueno, 1 ml. de trietilamina y 0,98 g. de cloruro de fenilacetilo se agita a la temperatura de laboratorio durante 30 minutos. Luego la mezcla se lava sucesivamente con 20 ml. de hidróxido de sodio en solución acuosa N y 20 ml. de agua, y la fase de tolueno se separa, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. Una solución del residuo en 30 ml. de etanol se agita vigorosamente con hidrógeno en presencia de 0,2 g. de un catalizador al 30% de paladio sobre carbono vegetal a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se hayan absorbido 190 ml. de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta la queda bajo presión reducida. El residuo se tritura con 25 ml. de éter y se cristaliza con acetato de etilo. De esa manera se obtiene 2- β -fenilacetamido-propilamino-1-feniletanol, p.f. 136-137°C.

20. El 2-(N- β -aminopropil-N-bencilamino)-1-feniletanol empleado como material de partida puede obtenerse como sigue:

25. Una mezcla de 11,35 g. de 2-bencilamino-1-feniletanol, 100 ml de acetonitrilo, 100 mg. de ioduro de potasio y 2,32 g. de cloroacetona se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas y luego se filtra. El filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. Una mezcla de 6,0 g. del residuo, que es 2-(N-bencil-N-2-oxopropilamino)-1-feniletanol, 3,0 g. de hidrocioruro de hidroxilamina, 7,9 g. de carbonato de potasio, 50 ml. de etanol y 10 ml. de agua se calienta con reflujo y luego se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El

residuo se diluye en 100 ml. de agua y se extrae tres veces con 50 ml. de acetato de etilo por vez. Los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan a sequedad con presión reducida.

5. 28,9 ml. de una solución al 70% p/v de hidruro de sodio bis-(2-metoxietoxi) aluminio en benceno se agrega durante 20 minutos a una solución agitada de 7,0 g. del residuo, que es 2-(N-bencil-N-2-hidroxiiminopropilamino)-1-feniletanol en 100 ml. de tolueno, y la solución se agita a temperatura de laboratorio durante 18 horas. La mezcla se lleva a un pH 2 con ácido clorhídrico en solución acuosa 2N y la fase de tolueno se separa y se extrae con 100 ml. de ácido clorhídrico en solución acuosa 2N. Las soluciones ácidas acuosas combinables se basifican con hidróxido de sodio en solución acuosa 11N y se extraen tres veces con 150 ml. de cloroformo por vez. Los extractos de cloroformo combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml. de éter y se agrega cloruro de hidrógeno en solución etérea. La fase etérea es decantada y el residuo se cristaliza mediante 15 ml. de una mezcla 5:95 en volumen de metanol y acetónitrilo. De este modo se obtiene dibromocloruro de 2-(N-aminopropil-N-bencilamino)-1 feniletanol, p.f. 197-198°C. La base libre se recupera del dihidrocloruro por los medios convencionales antes de usarla.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Ejemplo 16

- Se agrega borohidruro de sodio (0,38 g.) a una solución agitada de 1,1 g. de 2- β -(p-acetilfenoxiacetamido)etilaminol-feniletanol (Ejemplo 12) en 30 ml. de metanol y la mezcla se agita a temperatura de laboratorio durante 1 hora. La mezcla se acidifica hasta pH 3-4 con ácido acético
- 30.

5. y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml. de agua y la solución se basicifica con 20 ml. de hidróxido de sodio en solución acuosa 2N y luego se filtra. El residuo sólido se cristaliza con 100 ml. de agua y de ese modo se obtiene 2- β -(p-alfa-hidroxi-etilfenoxiacetamido) etilamino-1-feniletanol, p.f. 90-91°C.

Ejemplo 17

10. Una mezcla de 1,65 g. de 2- β -(p-benciloxibenzamido)etilamino-1-feniletanol, 50 ml. de ácido acético y 0,3 g. de un catalizador al 5% de paladio sobre carbono vegetal se agita vigorosamente con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se hayan absorbido 120 ml. de hidrógeno. La mezcla se filtra el filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. Una solución
15. del residuo en 10 ml. de etanol se agrega a una solución de 0,7 g. de ácido oxálico en 50 ml. de acetato de etilo, y se filtra la mezcla. El residuo sólido se cristaliza mediante etanol y de ese modo se obtiene oxalato de 2- β -(p-hidroxibenzamido)-etilamino-1-feniletanol, p.f. 185-186°C.

20. El 2- β -(p-benciloxibenzamido)etilamino-1-feniletanol empleado como material inicial puede obtenerse como sigue:

25. Se calienta una mezcla de 2,7 g. de N-(β -aminoetil)-p-benciloxibenzamida, 1,2 g. de óxido de estireno y 50 ml. de isopropanol bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza mediante acetato de etilo. De esa manera se obtiene 2- β -(p-benciloxibenzamido)etilamino-1-feniletanol, p.f. 150-151°C.

Ejemplo 18

5. Se agrega por goteo 1,20 ml. de cloruro de fenilacetilo a una solución enfriada y agitada de 2-(2-amino-1-metiletetilamino-1-feniletanol (1,74 g; Ejemplo 22 a ó b) en tetrahidrofurano (50 ml) y se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se divide entre 50 ml. de éter y 50 ml. de ácido clorhídrico en solución acuosa 2N y la capa acuosa se separa y basifica a pH 10 con carbonato de potasio.

10. La mezcla se extrae tres veces con cloroformo (25 ml) por vez y los extractos combinados se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida. Una solución del residuo en 20 ml. de acetato de etilo caliente se agrega a una

15. solución de dihidrato de ácido oxálico (1,26 g), en 15 ml. de etanol caliente y la mezcla se enfría a -20°C durante 18 horas y luego se filtra. El residuo sólido que se ha formado se deshecha y el filtrado se evapora hasta la sequedad. El residuo se cristaliza mediante etanol y de esa manera se

20. obtiene hidrogenoxalato 2-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-1-feniletanol, p.f. 160-161°C.

Ejemplo 19

El compuesto 2-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-1-feniletanol tiene dos centros asimétricos y cuando se obtiene mediante el proceso descrito en los Ej. 4, 10, 11 ó 18 es una mezcla con dos formas diaestereoisoméricas racémicas. Estas formas pueden ser separadas la una de la otra de la forma siguiente: Una mezcla de 3,8 g. de hidrogenoxalato 2-(1-metil-3-fenilacetamidoetil)amino-1-feniletanol (p.f. 160-161°C); (Ej.4) se agita con 50 ml. de solución acuosa al

- 10 % de carbonato de potasio y 50 ml. de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separa, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza cuatro veces con 20 ml. de tolueno por vez. De ese modo se obtiene un diastereoisómero específico (Isómero A) del 2-(1-metil-3-fenilacetamidoetil)amino-1-feniletanol, p.f. 100-101°C. Las aguas madres de la primera cristalización con tolueno se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza dos veces con 20 ml. de una mezcla 1:3 en volumen de acetato de etilo y ciclohexano. De ese modo se obtiene un segundo día estereoisómero específico (isómero B) del 2-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-1-feniletanol, p.f. 96-98°C.

15. El isómero A está caracterizado por el espectro de resonancia magnética de protones del protón ligado al carbono del grupo -CHOH-, que es un triplete a $\delta = 4,5$ aproximadamente. Este compuesto es una mezcla rasémica del enantiómero en el que ambos centros asimétricos tienen la configuración (R)- y el enantiómero en el que ambos centros asimétricos tienen la configuración (S)-.

20. El Isómero B está caracterizado por el espectro del protón ligado al carbono del grupo -CHOH-, que es un cuarteto a $\delta = 4,5$ aproximadamente. Este compuesto es una mezcla rasémica de enantiómeros en el que los dos centros asimétricos tienen configuraciones absolutas opuestas, es decir, una mezcla de las formas (R), (S) y (S), (R).

Ejemplo 20

25. El proceso descrito en el ejemplo 18 se repite, excepto que se emplea el (1R)-2-[(1S)-2-amino-1-metiletil]amino-1-feniletanol (Ejemplo 22c) como material de partida.
- 30.

De este modo se obtiene hidrogenoxalato de (1R)-2-[(1S)-1-metil-2-fenilacetamidoetil]-amino-1-feniletanol, p.f. 138-140°C, $[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ (C = 2, ácido clorhídrico en solución acuosa N). El espectro de resonancia magnética del protón muestra un cuartero a $\delta = 4,5$ aproximadamente.

5.

Ejemplo 21

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 18 excepto que se usa el (1R)-2-[(1R)-2-amino-1-metiletil]-amino-1-feniletanol (Ejemplo 22d) como material de partida. De este modo se obtiene hidrogenoxalato de (1R)-2-[(1R)-1-metil-2-fenilacetamidoetil]-amino-1-fenil-etanol, p.f. 155-159°C $[\alpha]_D^{20} = 33,2^\circ$ (C = 2, ácido clorídrico en solución acuosa N). El espectro de resonancia magnética del protón muestra un triplete a $\delta = 4,5$ aproximadamente.

10.

15.

Ejemplo 22

El compuesto nuevo 2-(2-amino-1-metiletil)amino-1-feniletanol, usado como intermediario en los Ejemplos 17 y 19, puede obtenerse de diversas maneras, como sigue: (a) Una solución de 1-nitropropano-2-ona (12,5 g) en etanol (100 ml) se agrega sobre una solución de 2-amino-1-feniletanol (13,7 g) en etanol (100 ml) y la mezcla se agita a temperatura de laboratorio durante una hora y luego se filtra. El filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla 1:3 en volumen de metanol y cloroformo y se pasa a través de una columna de cromatografía de gel de sílice que es eluida con más de la misma mezcla de disolvente. El eluato se evapora hasta la sequedad y el residuo se cristaliza mediante cloroformo. De este modo se obtiene 2-(1-metil-2-nitrovinilo)amino-1-feniletanol, p.f. 124-125°C.

20.

25.

- El compuesto mencionado arriba (2,22 g) se agrega, en atmósfera de nitrógeno, a una suspensión agitada de catalizador de boruro de níquel (preparado como se describe en el "Journal of Organic Chemistry), 1.971, 36,2018 a partir de 1,18 g. de cloruro de níquel y 0,19 g. de borohidruro de sodio) en etanol acuoso al 95% en volumen que se mantiene enfriando a la temperatura de laboratorio, y luego se agrega por partes 0,76 g. de borohidruro de sodio durante 30 minutos. El catalizador se separa por centrifugación y la solución se evapora hasta la sequedad. El residuo se extrae dos veces con cloruro de metileno (75 ml por vez) y los extractos combinados se desecan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en 2-(2-amino-1-metiletil)amino-1-feniletanol.
5. (b) Acetaldehído cianohidrina de (10,65 g) se agrega a una solución de 2-amino-1-feniletanol (13,7 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se mantiene a temperatura de laboratorio durante 18 horas y luego se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza mediante tolueno y de ese modo se obtiene 2-alfa-cianoetilamino-1-feniletanol, p.f. 96-98°C. Una solución de 4,75 g. del compuesto antes mencionado en tetrahidrofurano (40 ml) se agrega durante una hora en atmósfera de nitrógeno a una suspensión agitada de hidruro de litio aluminio (0,95 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agita durante otra hora más. Se agregan sucesiva y cuidadosamente 1 ml. de agua, 1 ml de hidróxido de potasio en solución acuosa al 15%, y 3 ml de agua, y la mezcla se filtra. Los sólidos se lavan con tetrahidrofurano y el filtrado y el líquido de lavado combinados se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan hasta la
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

sequedad a presión reducida. El residuo consiste en 2-(2-amino-1-metiletil)amino-1-feniletanol.

5. (c) 1-hidroxibenzotriazol (7,4 g), (S)-(+)-alaninamida (5,1 g) y dicitclohexilcarbodiimida (11,3 g) se agregan sucesivamente a una solución agitada de (R)-(-)-ácido mandélico (7,6 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml), y la mezcla se agita a temperatura de laboratorio durante 17 horas. Se agrega ácido acético glacial (3 ml), se filtra la mezcla y el sólido se lava con N,N-dimetilformamida. El filtrado y el líquido de lavado combinados se evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida y a una temperatura no superior a los 45°C. El residuo se disuelve en acetato de etilo (800 ml) y la solución se lava cuatro veces con una mezcla 1:1 en volumen de salmuera saturada y bicarbonato de sodio en solución acuosa saturada (75 ml por vez), luego se seca y se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida.

20. Una solución molar de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (182 ml) se agrega cuidadosamente a la solución del residuo (8,6 g) en tetrahidrofurano (80 ml) que se mantiene a 5°C, y luego la mezcla se conserva a temperatura de laboratorio durante 18 horas. Se agrega cuidadosamente agua por goteo hasta que se destruya el exceso de diborano, y la mezcla se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico en solución acuosa 2N (100 ml) y la solución se lava tres veces con éter (100 ml por vez), se alcaliniza con hidróxido de sodio en solución acuosa y se satura con tartrato de sodio y potasio. La mezcla se extrae tres veces con una mezcla 9:1 en volumen de cloruro de metileno y éter (100 ml por vez)
25. y los extractos combinados se secan y evaporan hasta la sequedad
- 30.

dad bajo presión reducida.

5. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (40 ml) y la reducción del borano-tetrahidrofurano antes descrito se repite usando 93 ml de reactivo molar. El residuo aislado como se describió antes se disuelve en ácido clorhídrico en solución acuosa 6 N (60 ml) y la solución se calienta a 90°C durante 10 minutos, se diluye con agua (20 ml) y se enfría, luego se lava con éter y se basifica, y el producto se extrae mediante cloruro de metileno/éter como se describió antes. De ese modo se obtiene, como un aceite amarillo pálido (1R)-2-[(1S)-2-amino-1-metiletil]amino-1-feniletanol.

10. (d) El proceso descrito en la parte (c) se repite, excepto que se utiliza (R)-(-)-alaninamida en lugar de (S)-(+)-alaninamida. Así en forma similar se obtiene, también como un aceite amarillo pálido, (1R)-2-(1R)-2-amino-1-metiletil amino-1-feniletanol.

15. Ejemplo 23

20. Una mezcla de 2-β-aminoetilamino-1-feniletanol (1,0 g), cloroformato de etilo (1,09 g), carbonato de potasio, (1,38 g), y etanol (40 ml) se calienta bajo reflujos durante 30 minutos, se enfría y evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico en solución acuosa N. (30 ml) y la solución se lava con acetato de etilo y luego se basifica con carbonato de sodio. La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo y los extracto combinados se secan y evaporan hasta la sequedad. El residuo se cristaliza mediante una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (P. eb. 60-80°C) y de ese modo se obtiene 2-(β-etoxicarbonylamidoetil)amino-1-feniletanol, p.f. 90-91°C.

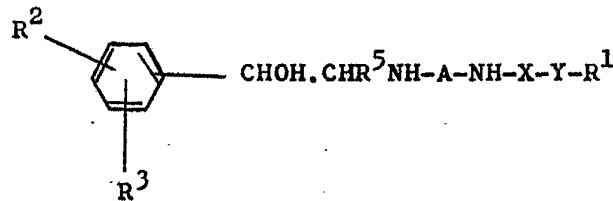
30.

Describe suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

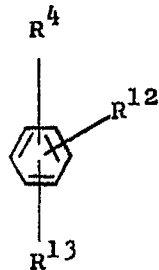
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un derivado de etanolamina, de fórmula:



10

en la que A representa un radical alquieno con 2 a 6 átomos de carbono, donde R¹ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueniilo, halogeno-alquilo o cicloalquilo cada uno hasta de 6 átomos de carbono, o un radical arilo de fórmula



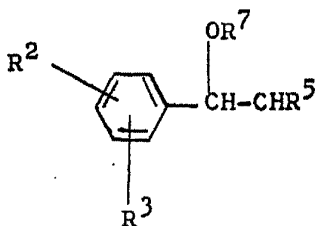
15

donde R², R³, R¹² y R¹³, que pueden ser iguales o diferentes, indica cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical nitro, amino o ciano o un radical alquilo, alqueniilo, alcoxi, alqueniiloxi, hidroxialquilo, alcanilo, acilamino o alcanesulfonamido, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, donde R⁴ representa el átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo o carba

20

moilo, donde R^5 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, donde X representa el radical carbonilo o sulfoniolo y donde Y representa un eslabón directo o un radical alquileo o alquilenoxi cada uno hasta de 6 átomos de carbono, o el radical imino (-NH-), o (excepto cuando R^1 representa el átomo de hidrógeno) el átomo de oxígeno; o una sal de adición de ácido, caracterizado porque comprenden de ensamblar secuencialmente, por síntesis química, los cuatro radicales:

(I) un radical 1-hidroxi-1-feniletter de la fórmula:



donde R^2 , R^3 y R^5 tienen el significado establecido anteriormente y R^7 representa hidrógeno o un grupo protector; (II) un radical imino de la fórmula $-NR^8-$, donde R^8 represente hidrógeno o un grupo protector; (III) un radical de la fórmula:



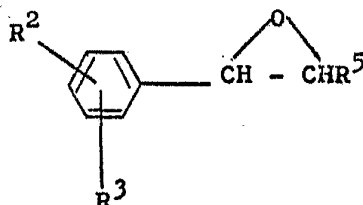
donde A tiene el significado establecido anteriormente y R^9 represente hidrógeno o un grupo protector; y (IV) un radical de la fórmula



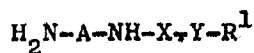
donde R^1 , X e Y tienen el significado establecido anteriormente, donde si uno o más de R^7 , R^8 y R^9 representa un grupo protector, el o los grupos protectores son removidos; y donde un derivado racémico de la etanolamina puede ser resuelto en sus enantioformos ópticamente activos; y donde un derivado de la etanolamina en forma de base libre puede ser convertido en una

sal de adición ácida por reacción con un ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical I es de fórmula

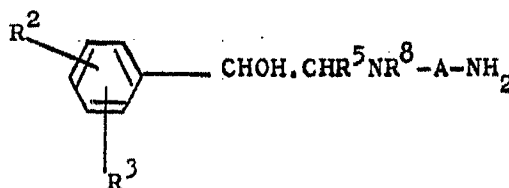


5 y el radical IV es de fórmula



donde R², R³, R⁵, A, R¹, X e Y tienen el significado establecido en la reivindicación 1.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical I es de fórmula



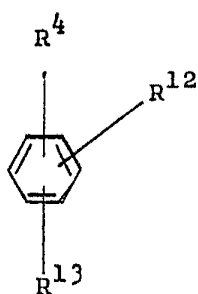
y el radical IV es de fórmula



15 donde R², R³, R⁵, R¹, X e Y tienen los significados establecidos en la reivindicación 1, R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un radical bencilo, y Z¹ represente un átomo de halógeno, un radical alcoxi o el átomo de oxígeno de un grupo anhídrido.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa el radical, etileno, trimetileno, tetrametileno, exametilano, 1-metiletileno, 2-metil

5 etileno, o 1,1-dimetiletileno; R^1 representa el átomo de hidrógeno, o el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, alilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o un radical de la fórmula:



10 donde R^2 , R^3 , R^{12} y R^{13} , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro, bromo o iodo o el radical nitro, amino, ciano, metilo, n-propilo, alilo, metoxi, isopropoxi, aliloxi, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, formilo, acetilo, acetamido o metanosulfonamido; donde R^4 representa el átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo o carbamoilo; R^5 representa el átomo de hidrógeno o el radical metilo o etilo; donde X representa el radical carbonilo o sulfonilo y donde Y representa un lazo directo, o el radical metileno, etileno, metilenoxi, etilenoxi, trimetilenoxi, etilidenoxi o amino, o (excepto cuando R^1 representa el átomo de hidrógeno) el átomo de oxígeno; o una sal de adición ácida.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno, donde R^1 representa un radical alquilo o cicloalquilo cada uno hasta de 6 átomos de carbono, donde R^2 y R^3 representan ambos hidrógeno, donde X representa el radical carbonilo, y donde Y representa el lazo directo o

20

una sal de adición ácida.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa el radical etileno, 1-metil etileno, o 1,1-dimetiletileno, donde R^1 representa un radical fenilo, clorofenilo, o metoxifenilo, donde R^2 y R^3 representan ambos hidrógeno, donde X representa el radical carbonilo y donde Y representa el radical metileno, o una sal de adición ácida.

10 7.- Procedimiento para la obtención de un derivado de etanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 51 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 JUN. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

GOMEZ ACEBS Y ROUET
Firmados: L. Gasta Fernández

