

Int. Cl.: C07C//A61K

1er CERTIFICADO DE ADICION  
=====

Ref: ICI CASE PH.26653-SPAIN.

432.848

**CONCEDIDA**  
*Memoria Descriptiva*

25 MAR. 1977

sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 421.538, presentada el 15 de diciembre de 1.973, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALCOANOLAMINA.

=====

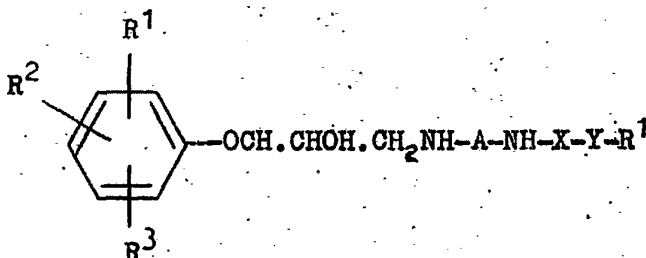
*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, residente en Imperial Chemical House, Millbank, London, S.W.1., Inglaterra.

=====

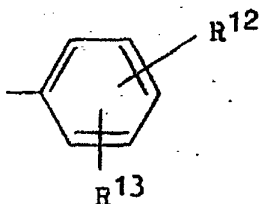
El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de alcanolamina que poseen actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica. El invento constituye un certificado de adición a la solicitud Acta número 421.538.

5

Conforme al invento se proporciona un nuevo derivado de alcanolamina de la fórmula:

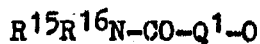
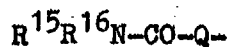


10 en donde A significa un radical alquileno que tiene entre 2 y 12 átomos de carbono; en donde R<sup>1</sup> significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, halogenoalquilo, alquenilo o cicloalquilo cada uno con hasta 10 átomos de carbono, o un radical arilo de la fórmula:



20 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, que pueden ser iguales o distintos, significan individualmente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, amino, nitro o ciano, un radical alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi o alcanilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi cada uno con hasta 12 átomos de carbono; 25 o en donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> conjuntamente forman el radical trimetileno, tetrametileno, 1-oxotetrametileno, propenileno, but-2-enileno o buta-1,3-dienileno de manera tal que conjuntamente con dos átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico 30 ellos forman respectivamente el radical indanilo, 5,6,7,8-te-

tetrahidronaftilo, 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftilo, indenilo, 5,8-dihidronaftilo o naftilo; en donde R<sup>4</sup> significa un radical de la fórmula:



5

10

15

20

25

30

en donde Q significa un enlace directo o un radical alquileo o alquenileno cada uno de hasta 6 átomos de carbono; en donde R<sup>15</sup> significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono; en donde R<sup>16</sup> significa el átomo de hidrógeno o un radical alquenilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo cada uno de hasta 6 átomos de carbono, o un radical alquilo, arilo, aralquilo o aralqueni-  
lo cada uno de hasta 10 átomos de carbono; en donde X significa el radical carbonilo (-CO-) o el radical sulfonilo (-SO<sub>2</sub>-) y en donde Y significa una ligadura directa, o uno de los radicales alquileo, oxialquileo o alquileneoxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o también el radical imino (-NH-), o un radical alquilimino, iminoalquileo, iminoalquileoxi o iminoalquilenearboniloxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o (excepto cuando R<sup>1</sup> significa el átomo de hidrógeno) también el átomo de oxígeno; o una sal de adición de ácido del mismo.

Podrá observarse que el derivado de alcanolemina obtenido con el invento posee un átomo de carbono asimétrico, es decir, el átomo de carbono del grupo -CHOH- en la cadena lateral alcanolemina, y puede por lo tanto existir en formas racémicas y ópticamente activas. Debe quedar entendido que el invento comprende la forma racémica del derivado de alca-

nolamina y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica, siendo una cuestión de conocimiento general la manera en que puede resolverse un compuesto racémico en sus formas ópticamente activas, y la manera en que puede determinarse la actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica de estas formas. Debe también quedar comprendido que la actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica predomina usualmente en aquella forma ópticamente activa que tiene la configuración absoluta "S" de dicho grupo -CHOH-.

5

10

Un valor apropiado para el radical alquileo A es, por ejemplo, el etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno o 1,1-dimetiletileno. A consiste preferiblemente en etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno.

15

Un valor apropiado para  $R^1$  cuando significa un radical alquilo, halogenoalquilo, alquenoilo o cicloalquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-octilo, trifluorometilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20

Un valor apropiado para  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  cuando significa un átomo de halógeno es, por ejemplo, el átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

25

Un valor apropiado para  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  cuando significa un radical alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquiltio, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquiniloxi o alcenoilo es, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, etinilo, metoxi, isopropoxi, metiltio, ciclopentiloxi, aliloxi, propargiloxi, formilo o acetilo.

30

Un valor apropiado para  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  cuando

significa un radical arilo o ariloxi es, por ejemplo, el radical fenilo o fenoxi.

5 Un valor apropiado para  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  cuando significa un radical aralcoxi es, por ejemplo, el radical benciloxi.

10 Un valor apropiado para  $Q$  ó  $Q^1$  cuando significan un radical alquileno es, por ejemplo, el radical metileno, etileno, trimetileno, etilideno ó 1-metiletileno. Un valor apropiado para  $Q$  cuando significa un radical alquenileno es, por ejemplo, el radical vinileno.

Un valor apropiado para  $R^{15}$  cuando significa un radical alquilo es, por ejemplo, el radical metilo.

15 Un valor apropiado para  $R^{16}$  es, por ejemplo, el átomo de hidrógeno o los radicales alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo,  $\beta$ -metoxietilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-nonilo, fenilo, p-tolilo, p-clorofenilo, bencilo o estirilo.

20 Un valor particular para  $R^4$  es, por ejemplo, el radical acetamido, propionamido, metanosulfonamido, carbamoilmetilo, 3-etilureido, 3-n-butilureido, acetamidometilo, ureidometilo, N-metilcarbamoilmetoxi, N- $\beta$ -hidroxietilcarbamoilmetoxi, carbamoilo, metilcarbamoilo o n-hexilcarbamoilo. El sustituyente  $R^4$  se encuentra preferentemente en la posición orto del anillo bencénico, y un sustituyente preferido para  $R^4$  es el radical N-metilcarbamoilmetoxi, N- $\beta$ -hidroxietilcarbamoilmetoxi o carbamoilo.

25

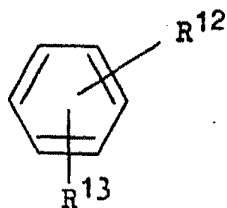
30 Un valor apropiado para  $Y$  cuando significa un radical alquileno, oxialquileno, o alquileneoxi es, por ejemplo,

el radical metileno, etileno, oximetileno, metileneoxi, etileneoxi, trimetileneoxi, 1-metiletilideneoxi o 1-metilpropilideneoxi.

5 Un valor apropiado para Y cuando significa un radical alquilideno, iminoalquileno, iminoalquileneoxi o iminoalquilencarboniloxi es, por ejemplo, el radical metilimino, iminometileno, iminometileneoxi o iminometilencarboniloxi.

10 Una sal de adición de ácido apropiada para el derivado de alcanolamina proveniente del invento es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido inorgánico, por ejemplo un hidrocloreuro, hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o una sal derivada de un ácido orgánico, por ejemplo, un oxalato, lactato, tartrato, acetato, salicilato, citrato, benzoato,  $\beta$ -naftoato, adipato, fumarato o 1,1-metilene-bis-(2-hidroxí-3-naftoato), o una sal derivada de una resina sintética acídica, por ejemplo una resina sulfonada de poliestireno.

15 Un derivado de alcanolamina preferido lo constituye el compuesto de la fórmula anterior en donde A significa un radical alquileno con entre 2 y 6 átomos de carbono, especialmente el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno; en donde R<sup>1</sup> significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno o cicloalquilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono, especialmente el átomo de hidrógeno o el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopropilo o alilo, o R<sup>1</sup> significa un radical fenilo; de la fórmula:

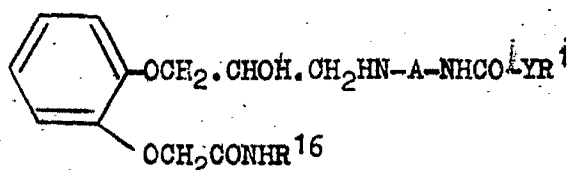


5 en donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser iguales o distintos, significan individualmente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, amino, nitro o ciano, o un radical alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoiloxi o alcanilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono; en donde  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o distintos significan individualmente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical nitro o un radical alquilo, alcoxi, alquiltio o cicloalquilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono, especialmente cuando  $R^2$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical nitro, etilo, metoxi o metiltio y  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno; en donde  $R^4$  significa un radical de la fórmula:



15 en donde Q significa una ligadura directa o un radical metileno y en donde  $R^{16}$  significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o hidroxialquilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono, especialmente el átomo de hidrógeno o el radical metilo, etilo o 2-hidroxietilo; en donde X significa el radical carbonilo o sulfonilo y en donde Y significa una ligadura directa o un radical alqueno o alquenoiloxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o el radical imino, especialmente una ligadura directa o el radical metileno, metilenoiloxi o imino; o una sal de adición de ácido del mismo.

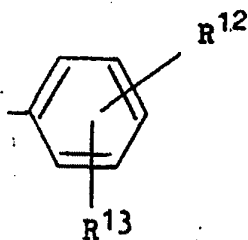
25 Un derivado de alcanolamina particularmente preferido y que se obtiene con el invento lo constituye un compuesto de la fórmula:



5

en donde A significa el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno; en donde  $R^1$  significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o cicloalquilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o el radical fenilo de la fórmula:

10



15

en donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser iguales o distintos, significan individualmente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, amino, nitro o ciano, o un radical alquilo, alquenilo, alcoxi o alqueniloxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono; en donde  $R^{16}$  significa un radical alquilo o hidroxialquilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono; y en donde Y significa una ligadura directa o el radical metileno, metileneoxi o imino; o una sal de adición de ácido del mismo.

20

25

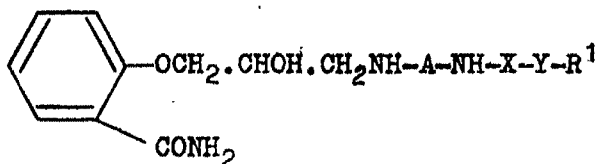
Una alcanolamina particularmente preferida de este grupo es aquel compuesto en donde A y  $R^{16}$  tienen los significados anteriormente expresados,  $R^1$  significa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo con hasta 6 átomos de carbono, o un radical fenilo insustituído e Y significa una ligadura directa o el radical metileno o imino, y especialmente aquel

30

compuesto en donde R<sup>16</sup> significa uno de los radicales metilo o 2-hidroxiethyl o una sal de adición de ácido del mismo.

Un segundo derivado de alcanolamina particularmente preferido es un compuesto de la fórmula:

5



10

en donde A significa el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno, R<sup>1</sup> significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o un radical fenilo insustituido, X significa el radical carbonilo o sulfonilo e Y significa una ligadura directa o un radical metileno o imino, o una sal de adición de ácido del mismo.

15

Los derivados específicos de alcanolamina provenientes del invento son aquellos que se describen en los ejemplos más adelante. De éstos, los compuestos preferidos en virtud de su elevada actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica cardioselctiva (tal como definida más adelante) son:

20

1-o-(N- $\beta$ -hidroxiethylcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -fenilacetamidoetilamino-2-propanol;

25

1-o-(N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -acetamidoetilamino-2-propanol;

1-o-(N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -isobutilamidoetilamino-2-propanol;

1-o-(N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -(3-n-butylureido)-etilamino-2-propanol;

30

1-o-(N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -fenilacetamidoetilami

no-2-propanol;

1-o-(N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -(o-alilfenoxi)acetamidoetilamino-2-propanol;

5 1-o-(N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3-(1,1-dimetil-2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol;

1-o-(N- $\beta$ -hidroxietilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol;

1-o-(N- $\beta$ -hidroxietilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-2-propanol;

10 1-o-carbamoilfenoxi-3- $\beta$ -(3-fenilureido)etilamino-2-propanol;

1-o-carbamoilfenoxi-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol;

1-o-carbamoilfenoxi-3- $\beta$ -fenilacetamidoetilamino-2-propanol;

1-o-carbamoilfenoxi-3- $\beta$ -bencenosulfonamidoetilamino-2-propanol;

15 1-o-carbamoilfenoxi-3-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-2-propanol;

1-(2-etil-4-propionamidofenoxi)-3- $\beta$ -fenilacetamidoetilamino-2-propanol;

20 1-(2-etil-4-propionamidofenoxi)-3- $\beta$ -(3-fenilureido)etilamino-2-propanol; y

1-o-metanosulfonamidofenoxi-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol;

y las sales de adición de ácido de los mismos.

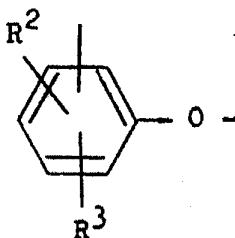
25 El derivado de alcanolamina proveniente del invento puede ser obtenido por medio de cualquier proceso químico que sea conocido para la fabricación de compuestos químicos análogos.

30 De acuerdo con el objeto del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina y que comprende reunir en secuencia, mediante

síntesis química, los seis radicales:

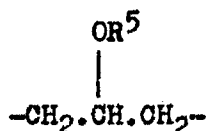
(i) un radical de la fórmula  $R^4-$ , en donde  $R^4$  tiene el significado anteriormente expresado;

(ii) un radical arilenooxi de la fórmula:



10 en donde  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados anteriormente expresados;

(iii) un radical oxigenado con tres átomos de carbono de la fórmula:



en donde  $R^5$  significa hidrógeno o un grupo protector;

(iv) un radical imino de la fórmula  $-\text{NR}^6-$ , en donde  $R^6$  significa hidrógeno o un grupo protector;

(v) un radical de la fórmula:



25 en donde A tiene el significado anteriormente expresado y  $R^7$  significa hidrógeno o un grupo protector; y

(vi) un radical de la fórmula:

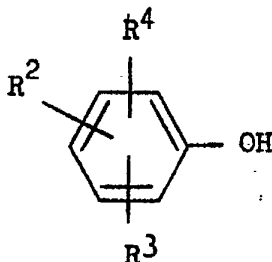


30 en donde  $R^1$ , X e Y tienen los significados anteriormente expresados; luego de lo cual si uno o más de los sustituyentes

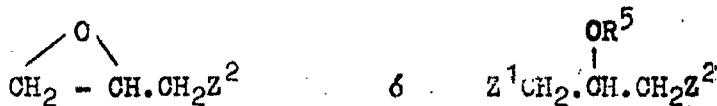
$R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  significan un grupo protector, el o los grupos protectores son eliminados.

Las diversas etapas de la reunión pueden ser realizadas en cualquier orden posible. De tal manera, por ejemplo:

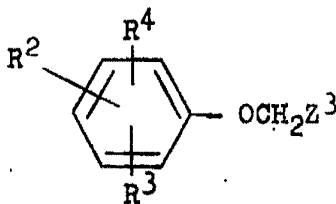
(a) un fenol de la fórmula:



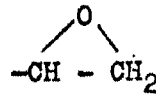
en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados anteriormente expresados, pueden ser reaccionados primeramente con un derivado oxigenado conteniendo tres átomos de carbono, por ejemplo un compuesto de la fórmula:



en donde  $R^5$  tiene el significado anteriormente expresado,  $Z^1$  significa un radical desplazable y  $Z^2$  significa el radical hidroxilo o un radical desplazable. Si  $Z^2$  significa el radical hidroxilo, el compuesto intermedio obtenido es ulteriormente reaccionado con un reactivo que reemplazará al radical hidroxilo primario  $Z^2$  con un radical desplazable  $Z^1$ . El producto resultante, que es un compuesto de la fórmula:

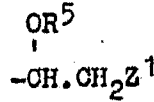


en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados anteriormente expresados y en donde Z<sup>3</sup> significa el grupo



5

o el grupo



10

en donde R<sup>5</sup> y Z<sup>1</sup> tienen los significados anteriormente expresados, o que pueden ser, cuando R<sup>5</sup> significa hidrógeno, una mezcla de tales compuestos en donde Z<sup>3</sup> tiene ambos significados anteriormente expresados, es luego reaccionado con una amina de la fórmula:

15



en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados, o con un precursor de dicha amina.

(b) Un derivado oxigenado con tres átomos de carbono, por ejemplo uno de los compuestos de las fórmulas:

20



en donde R<sup>5</sup>, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> tienen los significados anteriormente expresados, se hace reaccionar con una amina de la fórmula:

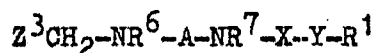
25



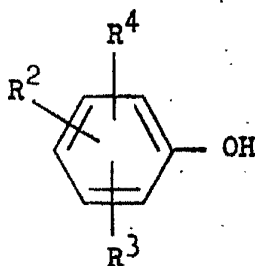
en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados, o con un precursor de dicha amina. Si Z<sup>2</sup> significa el radical hidroxilo, el compuesto intermedio obtenido es reaccionado ulteriormente con un reactivo que reemplaza

30

zará al radical hidroxilo primario  $Z^2$  con un radical despla-  
zable  $Z^1$ . El producto resultante, que es un compuesto de la  
fórmula:

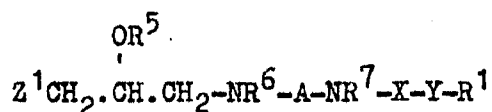


en donde A,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , X, Y y  $Z^3$  tienen los significados an-  
teriormente expresados, o que puede también ser, cuando  $R^5$   
significa hidrógeno, una mezcla de tales compuestos en donde  
 $Z^3$  tienen ambos significados anteriormente expresados, es lug  
go reaccionado con un fenol de la fórmula:

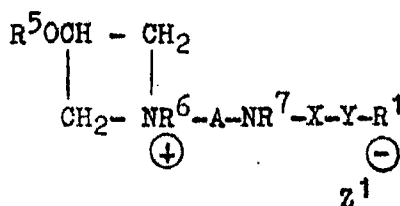


en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados anteriormente  
expresados.

Alternativamente, el compuesto de la fórmula:

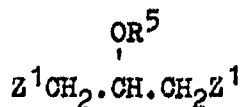


puede ser convertido, por calentamiento, en el derivado aze-  
tidinol de la fórmula:



Cuando  $R^6$  significa hidrógeno, la sal azetidinol es llevada

a su forma de base libre y luego hecha reaccionar con un fenol de la fórmula anteriormente indicada. Cuando R<sup>6</sup> significa un grupo protector, la sal azetidinio es reaccionada directamente con dicho fenol. El derivado azetidinol puede alternativamente obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula:



en donde R<sup>5</sup> y Z<sup>1</sup> tienen los significados anteriormente expresados, con una amina de la fórmula:



en la cual A, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados.

Un valor apropiado para Z<sup>1</sup>, o para Z<sup>2</sup> cuando significa éste un radical desplazable es, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como el átomo de cloro o bromo, o un radical sulfonilóxico, por ejemplo un radical alcanosulfoniloxi con hasta 6 átomos de carbono o un radical arenosulfoniloxi con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi.

Un reactivo apropiado que puede reemplazar al radical hidroxilo primario Z<sup>2</sup> con un radical desplazable Z<sup>1</sup> es, por ejemplo, un agente halogenante, por ejemplo un haluro de tionilo, como cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, o un agente sulfonilante, tal como haluro de alcanosulfonilo o haluro de arenosulfonilo, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, cloruro de benceno sulfonilo, o cloruro de tolueno-p-sulfonilo.

La reacción que comprende un reactivo fenol puede realizarse en la presencia de un agente ácido de condensación, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, o una base orgánica, tal como la piperidina. Alternativamente, un derivado de metal alcalino del reactivo fenol, por ejemplo el derivado de sodio o potasio, puede utilizarse como material de partida. La reacción puede llevarse a cabo en un diluyente o solvente, por ejemplo metanol o etanol, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo mediante calentamiento hasta el punto de ebullición del diluyente o solvente.

La reacción que comprende una amina de la fórmula:



puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o también puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo calentando hasta una temperatura de 90-110°C; puede realizarse a presión atmosférica o también a una presión elevada, por ejemplo mediante calentamiento en un recipiente sellado; y puede ser realizada en un solvente o diluyente inerte, por ejemplo metanol, etanol o n-propanol, o también puede utilizarse un exceso de la amina como diluyente o solvente.

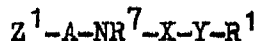
(c) La serie de reacciones descritas bajo (a) o (b) pueden realizarse, excepto que la amina de la fórmula  $\text{R}^6\text{NH}_2$  se emplea en vez de una amina de la fórmula:



quedando comprendido que cuando  $\text{R}^6$  significa hidrógeno la amina es amoníaco. El radical  $\text{-A-NR}^7\text{-X-Y-R}^1$  puede ser entonces

insertado en una etapa separada, por ejemplo tanto por la reacción del producto final de la serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) anteriormente con un compuesto de la fórmula:

5



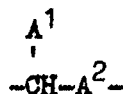
en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, X, Y y Z<sup>1</sup> tienen los significados anteriormente expresados o, cuando R<sup>6</sup> significa hidrógeno, por la reacción bajo condiciones reductoras del producto final de la serie de reacciones descritas en (a) ó (b) anteriormente, con un compuesto carbonilo de la fórmula:

10



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados y en donde A<sup>1</sup> significa hidrógeno o un radical alquilo y A<sup>2</sup> significa un radical alquileo tal como el radical

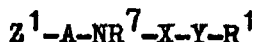
15



tiene el mismo significado que el expresado anteriormente para A.

20

La reacción que comprende un compuesto de la fórmula:



25

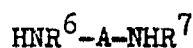
puede convenientemente realizarse en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, en un diluyente o solvente, tal como etanol o isopropanol, a una temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de ebullición del diluyente o solvente.

30

Las condiciones reductoras apropiadas para la reac-

ción que comprende al compuesto carbonilo, son aquellas previstas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, tal como por ejemplo paladio o platino, en un diluyente o solvente inerte, por ejemplo en uno o más solventes elegidos entre agua, etanol y un exceso del compuesto carbonilo utilizado como material de partida; o por la presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de sodio o cianoborohidruro de litio, en un diluyente o solvente inerte, por ejemplo en uno o más solventes elegidos entre agua, etanol, metanol y un exceso del compuesto carbonilo utilizado como material de partida. Debe quedar entendido que cuando en el material de partida  $R^1$  significa un radical alquenilo, o uno o más de los sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  significan un átomo de halógeno o un radical nitro, ciano, alquenilo, alquinilo, alquiltio, alqueniloxi, alquiniloxi ó  $\alpha$ -aralcoxi, resulta preferible no emplear hidrógeno y un catalizador de hidrogenación para proporcionar las condiciones reductoras, a fin de impedir que el radical  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  sea afectado por la hidrogenación catalíticas.

(d) La serie de reacciones descritas en (a) ó (b) anteriormente pueden ser realizados excepto que una amina de la fórmula:



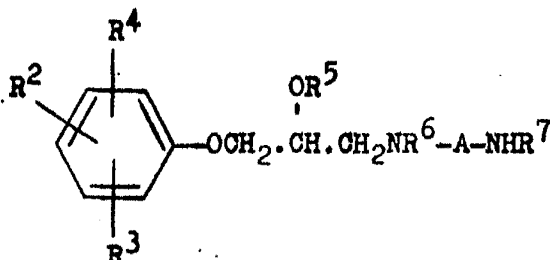
en donde  $R^6$ ,  $R^7$  y A tienen los significados expresados anteriormente, es utilizada en vez de la amina de la fórmula:



o la reacción descrita en (c) anteriormente puede realizarse excepto que el radical  $-A-NHR^7$  es insertado en vez del radi-

cal  $-A-NR^7-X-Y-R^1$ . La ligadura amídica  $-NR^7-X-$  puede entonces formarse en una etapa separada de la reacción del producto resultante, que es un compuesto de la fórmula:

5



10

en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A tienen los significados expresados anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



15

en donde  $R^1$ , X, Y y  $Z^1$  tienen los significados anteriormente expresados, o cuando X significa el radical carbonilo e Y significa el radical imino, con un isocianato de la fórmula:



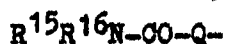
20

en donde  $R^1$  tiene el significado anteriormente expresado.

(e) La serie de reacciones descritas en (a), (b), (c) ó (d) anteriormente puede realizarse, excepto que el sustituyente  $R^4$  no se encuentra presente en la molécula, y este sustituyente puede ser elaborado como la etapa final (distinta que la eliminación optativa de los grupos protectores). Los medios para elaborar  $R^4$  dependerán del significado particular del mismo. Por ejemplo:

25

(i) Un compuesto en donde  $R^4$  significa uno de los radicales de las fórmulas:

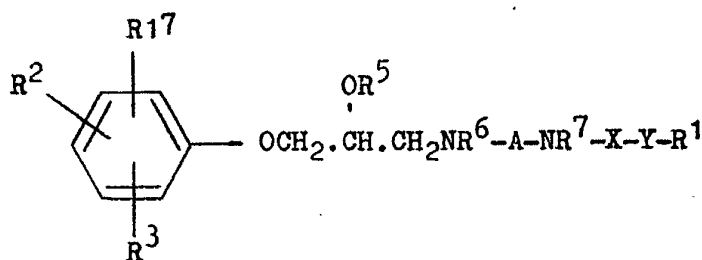


ó



30

en donde Q, Q<sup>1</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> tienen los significados anteriormente expresados, puede obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula:



10 en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados y en donde R<sup>17</sup> significa un radical de las fórmulas:

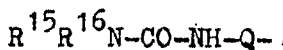


15 en donde Q y Q<sup>1</sup> tienen los significados anteriormente expresados y en donde Z<sup>4</sup> significa un radical desplazable, con una amina de la fórmula NHR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, en donde R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> tienen los significados anteriormente expresados, luego de lo cual si uno o más de los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan un grupo protector, el o los grupos protectores son eliminados.

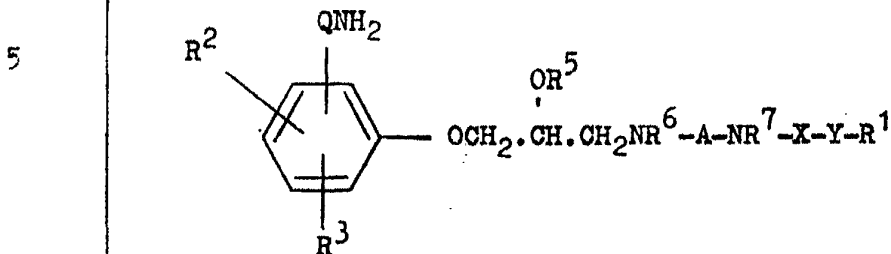
20

Z<sup>4</sup> puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxi tal como definido anteriormente para Z<sup>1</sup>, o puede ser, por ejemplo, un radical alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o un radical ariloxi o aralcoxi cada uno con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical fenoxi o benciloxi, o puede ser el radical hidroxilo activado por un agente de condensación tal como una carbodiimida.

25 (ii) Un compuesto en donde R<sup>4</sup> significa un radical de la fórmula:



en donde Q, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> tienen los significados anteriormente expresados, puede obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula



10 en donde A, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto de la fórmula:



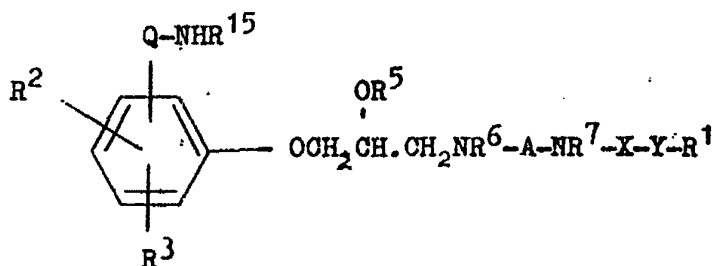
15 en donde R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y Z<sup>1</sup> tienen los significados anteriormente expresados, o cuando R<sup>15</sup> significa hidrógeno, con un isocianato de la fórmula R<sup>16</sup>NCO, en donde R<sup>16</sup> tiene el significado anteriormente expresado, luego de lo cual si uno o más de los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan un grupo protector, el

20 o los grupos protectores son eliminados.

(iii) Un compuesto en donde R<sup>4</sup> significa un radical de la fórmula:



25 en donde Q, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> tienen los significados anteriormente expresados, puede obtenerse por la reacción de un compuesto de la fórmula:



5

en donde A, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>15</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados, con un agente acilante de la fórmula R<sup>16</sup>-X-Z<sup>5</sup>, en donde R<sup>16</sup> y X tienen los significados anteriormente expresados y Z<sup>5</sup> significa un radical desplazable, luego de lo cual si uno o más de los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan un grupo protector, el o los grupos protectores son eliminados.

10

15

Z<sup>5</sup> puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno o un radical sulfoxilo tal como definido anteriormente para Z<sup>1</sup>, o puede ser por ejemplo, un radical de la fórmula -O-X-R<sup>16</sup> tal que el compuesto de la fórmula R<sup>16</sup>-X-Z<sup>5</sup> sea un anhídrido de ácido.

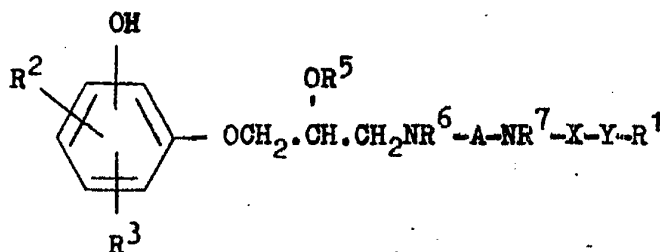
20

(iv) Un compuesto en donde R<sup>4</sup> significa un radical de la fórmula:



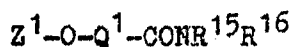
en donde Q<sup>1</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> tienen los significados anteriormente expresados, puede obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula:

25



30

en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X e Y tienen los significados anteriormente expresados, o una sal metálica del mismo, con un compuesto de la fórmula:



en donde Q<sup>1</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y Z<sup>1</sup> tienen los significados anteriormente expresados, luego de lo cual si uno o más de los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan un grupo protector, el o los grupos protectores son eliminados.

10 Una sal metálica adecuada es, por ejemplo, la sal de sodio o talio.

(f) Un compuesto en donde uno o más de los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan un grupo protector puede ser preparado mediante la serie de reacciones descritas en (a), (b), (c),  
15 (d) ó (e) anteriormente. De manera alternativa, un grupo protector apropiado puede introducirse por medios convencionales en un compuesto intermedio y en cualquier etapa precedente a la final.

20 Un valor apropiado para R<sup>5</sup> cuando significa un grupo protector es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable, por ejemplo un radical  $\alpha$ -arilalquilo,  $\alpha$ -arilalcoxycarbonilo ó  $\alpha$ -arilalcoximetilo, por ejemplo el radical bencilo, benciloxycarbonilo o benciloximetilo, o un radical acilo, tal como el radical alcancilo con hasta 20 átomos de carbono, por  
25 ejemplo el radical acetilo, t-butoxicarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o un radical aroilo con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical benzoilo, o un radical  $\alpha$ -alcoxialquilo (es decir, un radical que forma con el radical oxigenado de tres átomos de carbono, un radical acetal), por  
30 ejemplo el radical tetrahidropiraniilo, o un radical alquilo

terciario, por ejemplo el radical t-butilo.

Un valor apropiado para  $R^6$  cuando significa un grupo protector, es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable o alquilo terciario como definido para  $R^5$ , o un radical acilo de relativamente fácil hidrolización, por ejemplo el radical 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Debe quedar entendido que cuando  $R^6$  significa un radical acilo, este radical debe ser eliminable bajo condiciones que no destruyan la ligadura amídica  $-NR^7-X$  o la ligadura amídica presente en el sustituyente  $R^4$ .

Alternativamente,  $R^5$  y  $R^6$  pueden estar unidos de manera que un solo grupo protector sirve para proteger tanto los átomos de oxígeno como de nitrógeno. Tal grupo protector puede ser por ejemplo, un radical de la fórmula  $-CHR^8-$ , en donde  $R^8$  significa hidrógeno o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono o un radical arilo con hasta 10 átomos de carbono, de manera que forman conjuntamente con el átomo de oxígeno y de nitrógeno adyacentes y dos átomos de carbono del radical con tres átomos de carbono, un nucleó oxazolidina.

Un valor apropiado para  $R^7$  cuando significa un grupo protector es, por ejemplo, un grupo hidrogenolizable o alquilo terciario tal como definido para  $R^5$  ó  $R^6$ .

El grupo protector hidrogenolizable  $R^5$ ,  $R^6$  ó  $R^7$  puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenólisis catalítica, por ejemplo por hidrogenación en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, en un diluyente o solvente 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.

El grupo protector acilo  $R^5$  ó  $R^6$  puede ser elimina-

do por hidrólisis en la presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, en un diluyente o solvente, tal como agua, metanol, etanol o mezcla de los mismos. Debe quedar entendido que las condiciones hidrolíticas empleadas

5 deben ser lo suficientemente suaves como para evitar la hidrólisis de la ligadura amídica  $-NR^7-X$  o la ligadura amídica presente en el sustituyente  $R^4$ .

El grupo protector  $\alpha$ -alcoxilalquilo  $R^5$  o el grupo protector  $-R^8CH-$  formado por  $R^5$  y  $R^6$  tomados conjuntamente,

10 pueden ser eliminados por hidrólisis en la presencia de un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico acuoso, y la hidrólisis puede realizarse a una temperatura de hasta  $100^\circ C$ .

El grupo protector alquilo terciario  $R^5$ ,  $R^6$  ó  $R^7$ , o el grupo protector acilo  $R^5$  ó  $R^6$ , cuando significa un radical alquilocarbonil terciario, tal como el radical t-butoxi-carbonilo, puede ser eliminado por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico en condiciones anhidras, por ejemplo en una solución etérica.

15

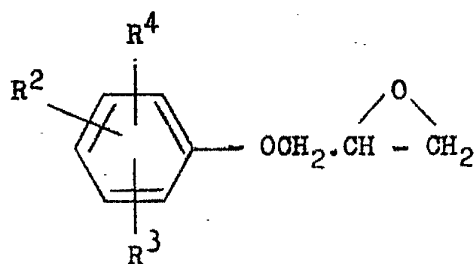
Un compuesto en donde uno o más de los sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  significan un radical  $\alpha$ -arilalcoxi, tal como el radical benciloxi, puede ser convertido en el correspondiente compuesto donde uno o más de los sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  significan el radical hidroxilo, mediante hidrogenólisis.

20

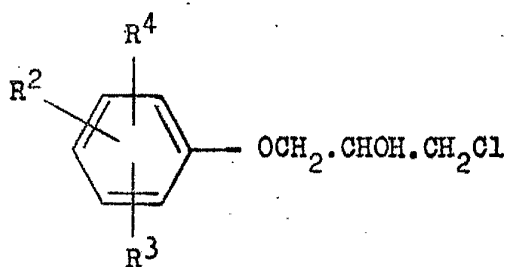
25

Un proceso preferido para la fabricación de los derivados de alcanolamina comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:

---



6



15 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados anteriormente expresados (ambos compuestos pueden ser obtenidos por reacción del correspondiente fenol con epiclorohidrina), con una amina de la fórmula:



20 en donde A, R<sup>1</sup>, X e Y tienen los significados expresados anteriormente y en donde R<sup>6</sup> significa hidrógeno o el radical bencilo, luego de lo cual si R<sup>6</sup> significa el radical bencilo, éste último es eliminado por hidrogenólisis.

25 Los enantiomorfos ópticamente activos del derivado de alcanolamina aquí obtenidos pueden lograrse mediante resolución por medios convencionales del correspondiente derivado racémico de alcanolamina.

30 Dicha resolución puede ser llevada a cabo reaccionando el derivado racémico de alcanolamina con un ácido ópticamente activo, seguido por cristalización fraccionada de la

mezcla diastereoisomérica de sales así obtenida, desde un di-  
luyente o solvente, por ejemplo etanol, luego de lo cual el  
derivado de alcanolamina ópticamente activo es liberado de la  
sal por tratamiento con una base. Un ácido ópticamente acti-  
vo apropiado es, por ejemplo, el ácido (+) ó (-)-O,O-di-p-to-  
luoiltartárico o el ácido (-)-2,3:4,5-di-O-di-O-isopropilide-  
no-2-keto-L-gulónico.

El proceso de resolución puede ser facilitado tra-  
tando el derivado de alcanolamina parcialmente resuelto bajo  
la forma de base libre obtenido luego de una sola cristaliza-  
ción fraccionada desde la mezcla diastereoisomérica de sales  
con un agente solubilizante, por ejemplo una amina primaria,  
tal como alilamina, en un diluyente o solvente relativamente  
no polar, por ejemplo éter de petróleo.

El derivado de alcanolamina bajo su forma de base  
libre puede ser convertido en una sal de adición de ácido del  
mismo mediante reacción con un ácido por medios convenciona-  
les.

Como se ha indicado anteriormente, el derivado de  
alcanolamina o una sal de adición de ácido del mismo posee  
actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica, y además esta actividad  
es cardioselectiva. Dicha actividad puede ser determinada  
por la inversión de la taquicardia inducida por isoprenalina  
en las ratas o gatos, un ensayo común para la determinación  
de la actividad bloqueante  $\beta$ -adrenérgica, y por libertad re-  
lativa respecto al antagonismo de la vasodilatación inducida  
por isoprenalina en los gatos o por el alivio producido por  
isoprenalina en el broncoespasmo inducido por histamina en  
cobayos. Los compuestos que exhiben esta acción cardioseleg-  
tiva muestran un mayor grado de especificidad en bloquear a los

$\beta$ -receptores cardíacos que los  $\beta$ -receptores en los vasos sanguíneos periféricos y músculos bronquiales. De tal manera, una dosis puede elegirse para tal compuesto, en la cual dicho compuesto bloquea las acciones isotrópicas y cronotrópicas de una catecolamina tal como la isoprenalina, pero no bloquea la relajación del músculo liso traqueal producida por la isoprenalina o la acción vasodilatadora periférica de la isoprenalina. Debido a esta acción selectiva, uno de estos compuestos puede ser utilizado ventajosamente junto con un broncodilatador simpatomimético, por ejemplo isoprenalina, arci-prenalina, adrenalina o efedrina, en el tratamiento del asma y otras enfermedades obstructivas de los conductos aéreos, puesto que el compuesto cardiosselectivo ha de inhibir sustancialmente los efectos estimulantes indeseados del broncodilatador sobre el corazón, pero no molestará el efecto terapéutico deseable del mismo. Un derivado de la alcanolamina preferido es tres a diez veces más activo como agente bloqueante  $\beta$ -adrenérgico cardiosselectivo que el practolol. En dosis de uno de estos derivados de alcanolamina que produce un bloqueo  $\beta$ -adrenérgico efectivo en las ratas o gatos no se hacen aparentes síntomas de toxicidad.

El derivado de alcanolamina puede ser administrado a los animales de sangre caliente, incluyendo al hombre, bajo la forma de una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos uno de estos derivados de alcanolamina, o una sal de adición de ácido del mismo, asociado con un diluyente o portador para el mismo farmacéuticamente aceptable.

Una composición apropiada es, por ejemplo, una tableta, cápsula, solución o suspensión acuosa u oleosa, emul-

sión, solución o suspensión inyectable acuosa u oleosa, polvo dispersable, y formulación rociable o aerosol.

La composición farmacéutica puede contener además del derivado de alcanolamina, una o más drogas elegidas entre sedativos, por ejemplo fenobarbitona, meprobamato, clorpromazina y las drogas sedantes de benzodiazepina, por ejemplo clorodiazepóxido y diazepam; vasodilatadores, por ejemplo trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritriol y dinitrato de isosorbido; diuréticos, tales como clorotiazida; agentes hipotensivos, tales como reserpina, betanidina y guanetidina; agentes estabilizadores de la membrana cardíaca, por ejemplo quinidina; agentes utilizados en el tratamiento del mal de Parkinson y otros temblores, por ejemplo benzhexol; agentes cardiotónicos, tales como preparaciones de digital; agentes bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, por ejemplo pentolamina y broncodilatadores simpatomiméticos, por ejemplo isoprenalina, adrenalina y efedrina.

Cuando se lo utiliza para el tratamiento de enfermedades cardíacas, por ejemplo angina pectoris y arritmias cardíacas, o para el tratamiento de la hipertensión o estados de ansiedad, en el hombre, se estima que el derivado de alcanolamina deberá ser proporcionado al hombre en una dosis oral total comprendida entre 20 mg y 600 mg diarios, en dosis espaciadas en intervalos de 6-8 horas, o en dosis intravenosas comprendidas entre 1 mg y 20 mg.

Las formas preferidas para el dosaje oral son tabletas u cápsulas que contienen entre 10 y 100 mg, y preferentemente 10 mg o 50 mg del ingrediente activo. Las formas preferidas para el dosaje intravenoso son las soluciones acuosas estériles del derivado de alcanolamina o una sal de adición

de ácido no tóxico del mismo, conteniendo entre 0,05 % y 1 % ponderal del ingrediente activo, y más particularmente conteniendo el 0,1 % ponderal de dicho ingrediente.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

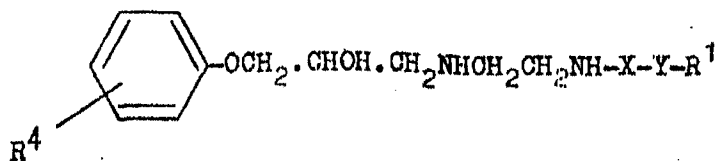
Una mezcla de 2,07 g de 2,3-epoxi-1-(4-acetamidofenoxi)propano, 30 ml de agua, 1,68 g de carbonato ácido de sodio y 4,0 g de hidrocloreuro de  $\beta$ -benzamidoetilamina, se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla es enfriada y la fase acuosa se elimina por decantación. El residuo es cristalizado desde acetonitrilo y se obtiene así 1-(4-acetamidofenoxi)-3- $\beta$ -benzamidoetilamino-2-propanol, p.f. 154-156°C

Ejemplo 2

Una mezcla de 2,65 g de 2,3-epoxi-1-(3-n-butilureido)fenoxipropano, 50 ml de n-propanol y 1,3 g de  $\beta$ -isobutiramidoetilamina es calentada bajo reflujo durante 18 horas, enfriada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde acetonitrilo y se obtiene así 1-p-(3-n-butilureido)fenoxi-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 166-168°C.

Ejemplo 3

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2, excepto que se utiliza el 2,3-epoxi-1-fenoxipropano y la  $\beta$ -amidoetilamina apropiados como materiales de partida. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla.



5

10

15

R <sup>4</sup>	-X-Y-	R <sup>1</sup>	p.f.(°C)	Solvente de cristalización
4-carbamoil-metilo	-SO <sub>2</sub> -	fenilo	110-115	(purificado por cromatografía en capa delgada)
2-N-metil-carbamoilmetoxi	-CO-	metilo	127-129	éter acetato de etilo
2-N-metil-carbamoilmetoxi	-CO-	isopropilo	157-158	acetonitrilo
2-N-metil-carbamoilmetoxi	-CONH-	n-butilo	131-133	acetato de etilo
2-N-β-hidroxi-etilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> -	fenilo	136-138	isopropanol

Ejemplo 4

20

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 2 excepto que se utilizan el 2,3-epoxi-1-fenoxipropano y la β-amidoetilamina apropiados como material de partida. Se obtienen así los compuestos de la fórmula dada en el ejemplo 3 y que se describen en la siguiente tabla:

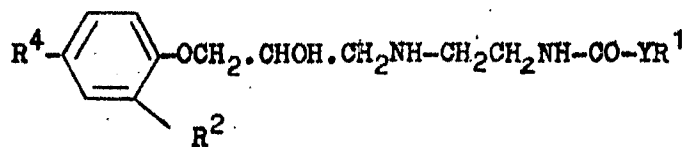
25

R <sup>4</sup>	-X-Y-	R <sup>1</sup>	p.f.(°C)	Solvente de cristalización
2-N-β-hidroxi-etilcarbamoilmetoxi	-CO-	isopropilo	125-126	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-CO-	t-butilo	145-146	etanol

30

R <sup>4</sup>	-X-Y-	R <sup>1</sup>	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> -	fenilo	162-164	metanol/acetonitrilo
4-acetamido	-COCH <sub>2</sub> O-	p-acetilfenilo	128-130	etilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-CONH-	alilo	149-150	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-CO-	ciclopropilo	151-153	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> O-	o-aliloxifenilo	122-124	acetato de etilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> O-	o-aliloxifenilo	110-111	acetato de etilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> -	o-clorofenilo	169-171	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> -	p-clorofenilo	148-150	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> -	o-nitrofenilo	154-155	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilmetoxi	-COCH <sub>2</sub> O-	o-cianofenilo	134-135	etanol
2-N-β-hidroxi-etilcarbamoilmetoxi	-CONH-	fenilo	155-156	etanol
2-carbamoilo	-CONH-	fenilo	156-157	etanol
2-carbamoilo	-CO-	isopropilo	140-142	acetonitrilo
2-carbamoilo	-COCH <sub>2</sub> -	fenilo	131-133	etanol
2-carbamoilo	-CONH-	alilo	140-143	etanol
2-carbamoilo	-SO <sub>2</sub> -	n-propilo	123-126	etanol
			oxalato ácido	
4-N-metilcarbamoilo	-CO-	isopropilo	161-162	acetonitrilo
2-acetamidometilo	-COCH <sub>2</sub> -	fenilo	130-131	acetonitrilo
2-N-metilcarbamoilo	-COCH <sub>2</sub> -	p-benciloxifenilo	162-164	acetonitrilo

y también los compuestos descritos en la siguiente tabla:



5

10

15

R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>1</sup>	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
propionamido	etilo	-NH-	fenilo	168-170	metanol/acet nitrilo
propionamido	etilo	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	135-137	acetonitri lo
propionamido	bromo	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	169-170	etanol
propionamido	metil- tío	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	140-142	etanol
N-hexilcarba moilo	cloro	-NH-	fenilo	186-188 oxalato	etanol
ureidometilo	metoxi lo	-	isopro pilo	151-152	purificado por cromatografía en capa delgada

Ejemplo 5

20

25

Una mezcla de 2,67 g de 2,3-epoxi-1-o-(β-hidroxi-  
etilcarbamoilmetoxi)fenoxipropano, 40 ml de n-propanol y 1,92  
g de 2-amino-1-fenilacetamidopropano se calienta bajo reflujo  
durante 18 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo pre-  
sión reducida. El residuo es disuelto en 10 ml de etanol y  
la solución se agrega a una solución de 1,16 g de ácido fumá-  
rico en 10 ml de etanol. La mezcla es filtrada y el residuo  
sólido se cristaliza desde etanol. Se obtiene así 1-o-(β-hi-  
droxi-etilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3--(1-metil-2-fenilacetamido-  
etil)amino-2-propanol hemifumarato hemihidrato, p.f. 151-153°C.

30

Ejemplo 6

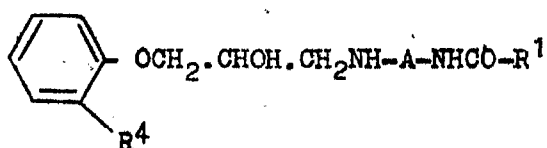
Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2, excepto que se utilizan como materiales de partida el R-(-)-2,3-epoxi-1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)propano (p.f. 74-75°C;  $[\alpha]_D^{21}$  -18,5°, c = 2,5 en metanol; preparado a partir del 2-N-metilcarbamoilmetoxifenol por medio de un proceso similar a aquél descrito en el Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16, 168-169) y β-fenilacetamidoetilamina. Se obtiene así R-(+)-1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-3-β-fenilacetamidoetilamino-2-propanol, p.f. 140-142°C. Luego de cristalización desde acetonitrilo;  $[\alpha]_D^{21}$  + 12° (c, 1 % de hidroccloruro en etanol).

Ejemplo 7

Una mezcla de 2,3 g de 1-(2-carbamoilfenoxi)-3-cloro-2-propanol, 1,9 g de 2-amino-1-fenilacetamidopropano, 40 ml de n-propanol, 0,84 g de bicarbonato de sodio y 5 ml de agua se calienta bajo reflujo durante 16 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es extraído dos veces, cada una de ellas con una mezcla de 25 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N y 25 ml de acetato de etilo, separándose luego las fases acuosas acídicas, se combinan, basifican con solución de hidróxido de sodio 11N y se extraen tres veces con 25 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (Merck 7734) utilizando una mezcla de tres partes volumétricas de metanol y 7 partes volumétricas de cloroformo, a modo de solvente de revelación, y la fracción que tiene un valor  $R_F$  de 0,3 bajo examen mediante cromatografía en capa del

gada sobre placas de gel de sílice utilizando el mismo sistema solvente se recoge y evapora hasta sequedad. Se obtiene así como residuo 1-(2-carbamoilfenoxi)-3-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-2-propanol, cuya estructura es confirmada mediante espectroscopía de resonancia magnética protónica.

Se repite el proceso anteriormente descrito que se utilizan como materiales de partida el 2,3-epoxi-1-fenoxipropano y la amidoalquilamina apropiados. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla:



R <sup>4</sup>	A	R <sup>1</sup>	p.f.(°C)	Solvente de cristalización
N-metilcarbamoilmetoxi	-O(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	isopropilo	(aceite) R <sub>F</sub> 0,4	purificado por cromatografía
carbamoil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	n-pentilo	130-132 oxalato ácido	acetonitrilo/etanol

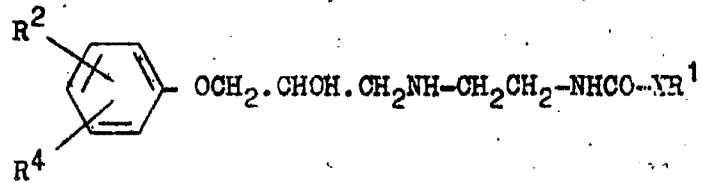
Ejemplo 8

Una mezcla de 2,92 g de 3-cloro-1-(2-nitro-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, 1,1 g de β-isobutiramidoetilamina y 60 ml de n-propanol se calienta bajo reflujo durante 56 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregan 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N y la mezcla es extraída con 20 ml de éter. La fase acídica acuosa es basificada con solución de hidróxido de sodio 11N y extraída tres veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se

evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo es cristalizado desde acetonitrilo. Se obtiene así 1-(2-nitro-4-propionamidofenoxi)-3-β-isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 140-145°C.

5 Se repite el proceso descrito anteriormente, excepto que se utilizan, como materiales de partida, el 3-cloro-1-fenoxi-2-propanol y la β-amidoetilamina apropiadas. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla:

10



15

R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>1</sup>	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
4-propionamido	2-cloro	-	isopropilo	167-168	etanol
4-propionamido	2-ciclohexilo	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	169-171 oxalato ácido	etanol
4-acetamidometilo	-	-	isopropilo	144-145	acetonitrilo
4-acetamidometilo	-	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	142-143	isopropanol
2-carbamilo	-	-NH-	H	167-169 oxalato ácido	etanol

20

25

Ejemplo 9

Una mezcla de 2,29 g de 1-(2-carbamoilfenoxi)-3-cloro-2-propanol, 2,19 g de N-bencil-N-β-isobutiramidoetilamina, 0,84 g de bicarbonato de sodio, 5 ml de agua y 40 ml de isopropanol, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El resi-

30

duo es agitado con una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua y luego se separa la fase acetato de etilo, se la seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 100 ml de etanol, 0,7 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % se agrega, y la mezcla es agitada con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica, hasta que se han absorbido 210 ml de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es triturado una vez con 50 ml de éter y luego cuatro veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. La mezcla se filtra y el residuo sólido es cristalizado desde acetonitrilo. Se obtiene así 1-(2-carbamoilfenoxi)-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 140-142°C.

15 Ejemplo 10

Una solución de 0,51 g de anhídrido acético en 10 ml de cloroformo se agrega por gotas durante 10 minutos a una solución agitada de 1,93 g de 1-o-aminofenoxi-3-(N-bencoil-N- $\beta$ -isobutiramidoetilamino)-2-propanol y 0,51 g de trietilamina en 50 ml de cloroformo, que se mantiene a temperatura de laboratorio, y la mezcla es agitada durante 30 minutos más y luego es agitada sucesivamente con 50 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio N y 50 ml de agua. La solución de cloroformo es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 50 ml de etanol conteniendo 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 11N, se agregan 200 mg de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % y la mezcla se agita con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se hayan absorbido 130 ml de hidrógeno. La mezcla es filtrada y

el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 200 ml de agua y la solución se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y es extraída tres veces con 20 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados de cloroformo se secan con sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta sequedad. El residuo es disuelto en 10 ml de acetato de etilo y la solución agregada a una solución de 0,6 g de ácido oxálico en 50 ml de acetato de etilo. La mezcla es filtrada y el residuo sólido se cristaliza desde 25 ml de etanol. Se obtiene así oxalato ácido de 1-o-acetamidofenoxi-3- $\beta$ -isobutilamidoetilamino-2-propanol, p.f. 199-200°C.

El 1-o-aminofenoxi-3-(N-bencil-N- $\beta$ -isobutiramidoetilamino)-2-propanol utilizado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una mezcla de 19,5 g de 2,3-epoxi-1-o-nitrofenoxi-propano, 25,6 g de hidrocioruro de N-bencil- $\beta$ -isobutiramidoetilamina, 4,0 g de hidróxido de sodio, 20 ml de agua y 200 ml de n-propanol se calienta bajo reflujo durante 5 horas y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregan 200 ml de agua y la mezcla es extraída sucesivamente con 200 ml, 100 ml y 100 ml de éter dietílico. Los extractos etéricos combinados son secados y evaporados hasta sequedad y el residuo oleoso, que consiste en 1-o-nitrofenoxi-3-(N-bencil-N- $\beta$ -isobutiramidoetilamino)-2-propanol, se utiliza sin purificación ulterior.

Se agrega 1 g de níquel Raney a una solución de 4,15 g del compuesto anterior en 50 ml de etanol que es calentada bajo reflujo, y se agrega una solución de 1,5 g de hidrato de hidrazina en 10 ml de etanol durante 20 minutos. La

mezcla es calentada bajo reflujo durante una hora más y luego es enfriada y filtrado y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde 30 ml de una mezcla 2:1 volumétrica de acetato de etilo y ciclohexano, obteniéndose así 1-o-aminofenoxi-3-(N-bencil-N- $\beta$ -isobutiramidoetilamino)-2-propanol, p.f. 94-96°C.

Ejemplo 11

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 10, excepto que se utilizan 0,36 g de isocianato de etilo en vez de 0,51 g de anhídrido acético y que también se omite la trietilamina. Se obtiene así 1-o-(3-etilureido)-fenoxi-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 162-164°C.

Ejemplo 12

Se agregan 1,265 g de cloruro de metanosulfonilo a una solución agitada de 3,86 g de 1-(2-aminofenoxi-3-(N-bencil-N- $\beta$ -isobutiramidoetilamino)-2-propanol en 20 ml de piridina, y la mezcla es agitada durante 1-1/2 horas a temperatura de laboratorio y luego diluida con 200 ml de agua. La fase acuosa es eliminada por decantación y la goma resultante es lavada con agua y disuelta en una mezcla de 20 ml de ácido acético acuoso N y 30 ml de agua. La solución es extraída tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez y los extractos combinados se lavan dos veces con 20 ml de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y una vez con 20 ml de agua, secado con sulfato de magnesio anhidro y evaporado a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 40 ml de etanol, se agregan 200 mg de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % y la mezcla se agita con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se han absorbido 140 ml de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el fil

trado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 20 ml de acetato de etilo y la solución es agregada a una solución de 1,26 g de ácido oxálico en 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza desde 40 ml de etanol. Se obtiene así oxalato ácido de 1-(2-metanosulfonamidofenoxi)-3- $\beta$ -isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 169-171°C (con descomposición).

### Ejemplo 13

Una mezcla de 1,5 g de 1-(2-N-metilcarbamoilmetoxi)fenoxi-3-( $\beta$ -aminoetilamino)-2-propanol y 1,12 g de 3,4-dimetoxifenilacetato de etilo se calienta a 90°C durante 18 horas. Se agregan entonces 80 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N y la mezcla se extrae tres veces con 25 ml de cloroformo cada vez. Los extractos de cloroformo combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, cristalizándose el residuo desde acetonitrilo. Se obtiene así 3- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenilacetamido)etilamino-1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-2-propanol, p.f. 131-133°C.

El 1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-3-( $\beta$ -aminoetilamino)-2-propanol utilizado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una mezcla de 1,2-epoxi-3-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-2-propanol y 60 ml de etileno diamina se agita a temperatura de laboratorio durante 18 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 150 ml de agua y la solución es extraída dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez. La fase acuosa es separada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en 1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-3- $\beta$ -ami-

noetilamino-2-propanol, que puede ser utilizado sin purificación ulterior.

Ejemplo 14

Una mezcla de 1,37 g de salicilamida, 30 ml de iso-  
5 propanol, 1,6 g de hidróxido de sodio, 5 ml de agua y 3,125  
g de oxalato de 1-( $\beta$ -isobutiramidoetilamino)-3-cloro-2-propa-  
nol, se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla es  
filtrada y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión  
reducida. El residuo es disuelto en metanol y la solución se  
10 cromatografía sobre placas cromatográficas de gel de sílice  
(Merck 60F<sub>254</sub>, espesor 2 mm) utilizando una mezcla de tolueno/  
acetato de etilo/etanol/solución acuosa de hidróxido de  
amonio 0,88 S.C. en una relación de 60:20:35:10 partes volu-  
métricas como solvente de revelación. La banda que tenía un  
15 valor R<sub>F</sub> de 0,5 es separada y extraída con metanol. El ex-  
tracto de metanol se evapora hasta sequedad bajo presión re-  
ducida y el residuo es cristalizado desde acetonitrilo. Se  
obtiene así 1-(2-carbamoilfenoxi)-3-( $\beta$ -isobutiramidoetilami-  
no)-2-propanol, p.f. 139-140°C.

Ejemplo 15

Una mezcla de 1,0 g de 1-bencilamino-3-(2-carba-  
20 noilfenoxi)-2-propanol (preparado por medios convencionales  
desde salicilamida, epiclorohidrina y bencilamina) y 0,33 g  
de cloruro de  $\beta$ -(3-fenilureido)etilo es caliente a 170°C du-  
25 rante 5 minutos y luego se enfría y agita con una mezcla de  
50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La fase acetato  
de etilo es separada, secada sobre sulfato de magnesio anhi-  
dro y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. Una  
mezcla de 0,63 g del residuo, que consiste en 1- $\sqrt{N}$ -bencil-  
30  $\sqrt{N}$ -(3-fenilureido)etilamino-3-(2-carbamoilfenoxi)-2-propa-

5      anol, 30 ml de etanol, 5 ml de agua y 0,1 g de un catalizador  
de paladio sobre carbón al 30 %, se agita con hidrógeno a  
temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que  
se han absorbido 110 ml de hidrógeno. La mezcla es filtrada  
y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reduci-  
da. El residuo es cromatografiado en placas cromatográficas  
de gel de sílice (Merck 60F<sub>254</sub>) utilizando una mezcla 1:1 vo-  
lométrica de metanol y dioxano como solvente de revelación,  
y la banda que tiene un R<sub>F</sub> con valor de 0,3 se separa y ex-  
trae con metanol. El extracto de metanol se evapora hasta  
10      sequedad y el residuo es agitado con una mezcla de 10 ml de  
metanol y 100 ml de éter. La mezcla es filtrada y el resi-  
duo sólido se cristaliza desde etanol. Se obtiene así 1-(2-  
carbamoilfenoxi)-3-[(3-fenilureido)etilamino]-2-propanol,  
15      p.f. 150-152°C.

Ejemplo 16

Una mezcla de 1,0 g de 3-β-(4-benciloxifenilace-  
tamido)etilamino-3-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-2-propa-  
nol (ejemplo 4), 25 ml de etanol y 0,1 g de un catalizador  
20      de paladio sobre carbón al 30 %, se agita con hidrógeno a  
temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que  
se han absorbido 130 ml de hidrógeno. La mezcla es filtrada  
y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reduci-  
da. El residuo es disuelto en 20 ml de metanol y la solución  
se agrega a una solución caliente de 0,3 de ácido fumárico en  
25      una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 5 ml de etanol. La  
mezcla se filtra y el residuo sólido es cristalizado desde  
metanol. Se obtiene así hemifumarato de 3-β-(4-hidroxifenil  
acetamido)etilamino-3-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-2-pro-  
30      panol, p.f. 168-170°C.

Ejemplo 17

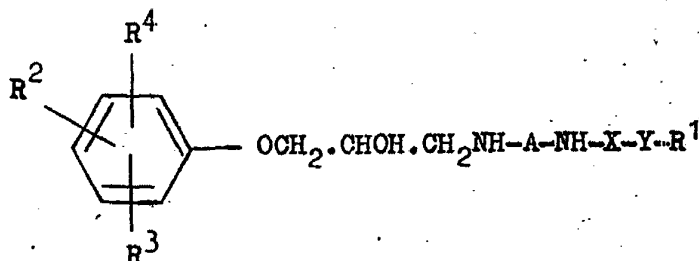
Una mezcla de 0,45 g de 1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi-3- $\beta$ -(2-nitrofenilacetamido)etilamino-2-propanol (Ejemplo 4), 0,05 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % y 30 ml de etanol se agita en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura de laboratorio hasta que se han absorbido 86 ml de hidrógeno. La mezcla es filtrada, el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 3- $\beta$ -(2-aminofenilacetamido)etilamino-1-(2-N-metilcarbamoilmetoxifenoxi)-2-propanol, p.f. 133-135°C.

- N O T A -

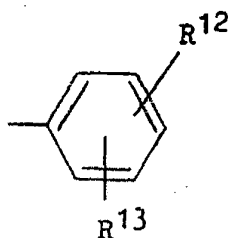
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 12 de diciembre de 1.973, bajo el número 57517/73, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1er Certificado de Adición en España, sobre: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 421.538 PRESENTADA EL 15 DE DICIEMBRE DE 1.973, SOBRE: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALCANCLAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 421.538 presentada el 15 de diciembre de 1.973, sobre: Procedimiento para la obtención de derivados de

alcanolamina, o sal de adición de ácido de éstos, de fórmula



10 en la que A representa un radical alquileo de entre 2 y 12 átomos de carbono; R<sup>1</sup> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, halogenoalquilo, alquenoilo o cicloalquilo cada uno de hasta 10 átomos de carbono, o un radical arilo, de fórmula:

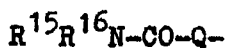


20 en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, iguales o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical hidroxilo, amino, nitro o ciano, un radical alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquiltio, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi o alcanoilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi, cada uno de hasta 12 átomos de carbono; o en la que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> juntos forman el radical trimetileno, tetrametileno, 1-oxotetrametileno, propenileno, but-2-enileno o buta-1,3-dienileno de modo que, junto con 2 átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, forman respectivamente el radical indanilo, 5,6, 7,8-tetrahidronaftilo, 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftilo, indenilo, 5,8-dihidronaftilo o naftilo; en la que R<sup>4</sup> representa

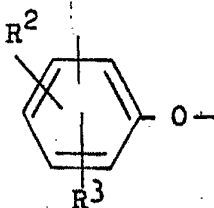
25

30

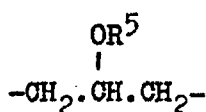
un radical de fórmula:



en la que Q representa un enlace directo o un radical alquilenoleno o alquenileno cada uno de hasta 6 átomos de carbono; en la que Q<sup>1</sup> representa un radical alquileno de hasta 6 átomos de carbono; R<sup>15</sup> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono; R<sup>16</sup> representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquenilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, o un radical alquilo, arilo, aralquilo o aralquenilo, cada uno de hasta 10 átomos de carbono; X representa el radical carbonilo (-CO-) o sulfonilo (-SO<sub>2</sub>-); Y representa un enlace directo, o un radical alquileno, oxialquileno o alquilenoxi, de hasta 6 átomos de carbono, o el radical imino (-NH-), o un radical alquilimino, iminoalquileno, iminoalquilenoxi o iminoalquilencarboniloxi, de hasta 6 átomos de carbono, o, a excepción de cuando R<sup>1</sup> representa el átomo de hidrógeno, el átomo de oxígeno; o una sal de adición de éste, caracterizado porque comprende ensamblar en secuencia, por síntesis química, los siguientes seis radicales: (i) un radical de fórmula R<sup>4</sup>-, en la que R<sup>4</sup> significa lo detallado anteriormente; (ii) un radical arilenoxi, de fórmula:



5 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan lo detallado anteriormente;  
(iii) un radical oxigenado de 3 carbonos, de fórmula:



10 en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno o un grupo de protección;  
(iv) un radical imino de fórmula -NR<sup>6</sup>-, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno o un grupo de protección; (v) un radical de fórmula -A-NR<sup>7</sup>-, en la que A significa lo detallado anteriormente y R<sup>7</sup> representa hidrógeno o un grupo de protección; y  
15 (vi) un radical de fórmula -X-Y-R<sup>1</sup>, en la que R<sup>1</sup>, X e Y significan lo detallado anteriormente; tras lo cual, si uno o más de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan un grupo de protección, se separan los uno o más grupos de protección; tras lo cual se  
20 puede resolver un derivado alcanolamina racémica en sus enantiomorfos ópticamente activos; y tras lo cual se puede convertir el derivado alcanolamina, en forma de base libre, en una sal de adición de ácido de ésta por reacción con un ácido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

