

1436883

| | |
|-----------|------|
| Int. Cl.: | C07C |
| | |
| | |

CONCEDIDA

13 JUL. 1976

PATENTE DE INVENCION

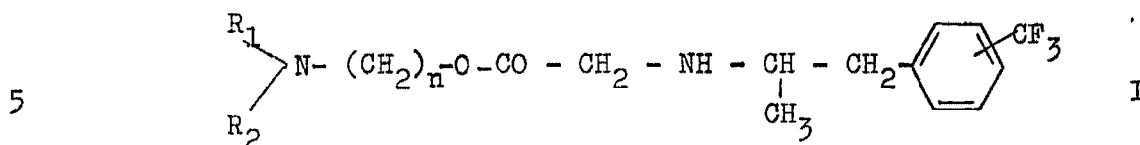
que por veinte años se solicita a favor de Science Union
et Cie., Société Française de Recherche Médicale, de nacio-
nalidad francesa, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or, SU
RESNES (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO
5 DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALCANOLAMINA Y DE SUS
ISOMEROS OPTICOS "

=====
Memoria Descriptiva

La patente de invención que se solicita tiene por obje-
to garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio
nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación
10 de nuevos derivados de alcanolamina y de sus isómeros ópti-
cos, conforme se describe a continuación.

436883

1 La presente invención tiene por objeto la preparación
de derivados de alcanolamina de fórmula general I:



en donde:

- n representa 2 ó 3,
- R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, o
- R_1 y R_2 forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un radical pirrolidinilo, piperidino, dimetilpiperidino, morfolino, tio-1-morfolino, azabicyclo [3,3,0] octilo o azabicyclo [3,2,2] nonilo.

La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de las sales de adición ácidas y, particularmente, de las sales de adición ácidas fisiológicamente aceptables, de los compuestos de fórmula general I con ácidos minerales u orgánicos. Como ácidos utilizables para la formación de estas sales se pueden citar, por ejemplo, en la serie mineral: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y, en la serie orgánica: los ácidos acético, propiónico, maléico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzoico, metanosulfónico e isetiónico.

Todos los compuestos de fórmula general I tienen un átomo asimétrico y los hay en forma de isómeros ópticos cuya preparación se incluye igualmente en la presente invención.

1 Estos isómeros ópticos pueden prepararse a partir del d o del l 1-(trifluorometilfenil) 2-bencilamino propano.

5 Por el estado de la técnica se sabe que numerosos derivados de la fenfluramina tienen propiedades anoréxicas notables, pero éstas van acompañadas siempre de un efecto sedante pronunciado.

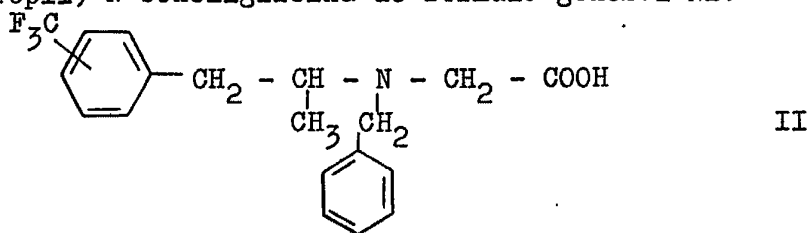
10 Por el contrario, de un modo absolutamente sorprendente no se ha observado ninguna manifestación de efecto sedante, en las dosis anoréxicas, con los ésteres de etanolamina y de propanolamina de la presente invención.

Además, por primera vez entre los compuestos afines a la fenfluramina, los isómeros dextrogiros se han revelado much

15 más interesantes que los derivados racémicos correspondientes. Los compuestos de fórmula general I son nuevos y han sido preparados de acuerdo con los procedimientos siguientes que se incluyen en la presente invención.

La presente invención se refiere pues al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque:

20 - se hace reaccionar una dl, d o l N-(1-trifluorometilfenil-2-propil)-N-bencilglicina de fórmula general II:



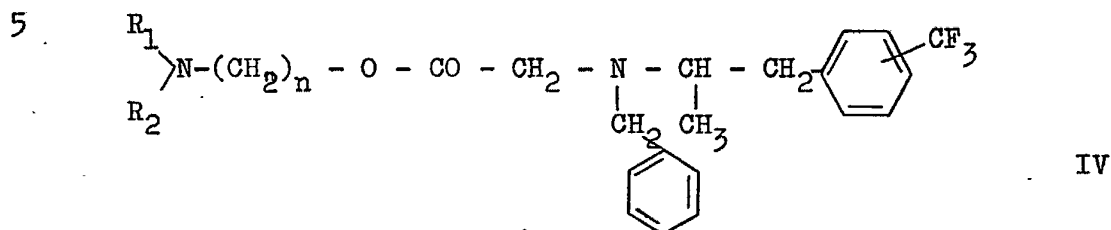
25 con un aminoalcohol de fórmula general III:



30

1 en donde R_1 , R_2 y n tienen el significado dado anteriormente,

- después se somete a hidrogenación el dl, d o l glicinato así obtenido de fórmula general IV:



10 en donde R_1 , R_2 y n tienen los significados definidos anteriormente con el fin de separar el grupo bencilo.

Resulta ventajoso realizar la hidrogenación de los compuestos IV en un disolvente anhidro tal como, por ejemplo, la dimetilformamida anhidra, bajo una presión de hidrógeno de 15 6 kg/cm^2 , en presencia de carbón paladiado conteniendo un 5% en peso de paladio.

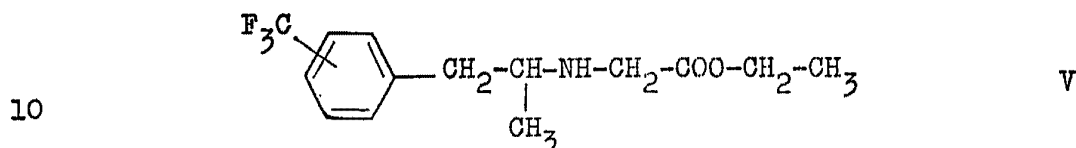
La reacción de los compuestos II y III se lleva a cabo fácilmente en un disolvente anhidro tal como, por ejemplo, el tetrahidrofurano anhidro, en presencia de una amina terciaria 20 anhidra tal como, por ejemplo, la trietilamina, y el cloroformiato de etilo.

Los compuestos dl, d o l de fórmula general II, utilizados como materias primas, se preparan a partir de los dl, d o l alquilglicinatos correspondientes como, por ejemplo, el N- 25 (1-trifluorometilfenil-2-propil)-N-bencilglicinato de etilo, preparados así mismo a partir de los dl, d, o l trifluorometilfenil-1-bencilamino-2-propanos correspondientes.

Los d y l trifluorometilfenil-1-bencilamino-2-propano se preparan a partir de los derivados racémicos correspondientes, los cuales se desdoblán según los métodos clásicos uti- 30

1 lizando, por ejemplo, el ácido d (+) canfosulfónico y el ácido
d (-) dibenzoiltátrico.

La presente invención se refiere igualmente a un proce-
dimiento de preparación de los compuestos de fórmula general
5 I, caracterizado porque se hace reaccionar un dl, d o l, N-
(1-trifluormetilfenil-2-propil) glicinato de etilo de fórmula
general V



con un aminoalcanol de fórmula general III anteriormen-
te definida.

15 Una reacción de este tipo se realiza ventajosamente
por calentamiento a reflujo de los reactivos, en presencia de
metilato sódico.

Los compuestos racémicos y sus isómeros ópticos de
fórmula general I y sus sales de adición ácidas fisiológica-
mente aceptables tienen unas propiedades farmacológicas y
20 terapéuticas notables, particularmente unas propiedades inhi-
bidoras del apetito y reguladoras del metabolismo de los lípi-
dos y de los glucidos. Por consiguiente, los compuestos pueden
pues utilizarse como medicamento, particularmente en el tra-
tamiento de la obesidad, ateroma u otras enfermedades metabó-
licas que necesitan una reducción y regulación del peso.
25

Su toxicidad es escasa y su DL_{50} , evaluado en el ratón,
varia entre 600 y 1600 mg/kg por vía oral.

La actividad anoréxica de los derivados de la invención
ha sido investigada en la rata. Se ha observado una disminu-
30 ción del 50% en la toma de alimento, 2 horas después de la

1 administración de los productos que se trataban de probar en
dosis de 1,9 a 15 mg/kg P.O.

5 La presente invención tiene igualmente por objeto las
composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto dl, d
o l de fórmula general I, o una de sus sales fisiológicamente
aceptables, mezclado o asociado a un excipiente farmacéutico
apropiado, como por ejemplo agua destilada, glucosa, lactosa,
almidón, talco, estearato de magnesio, etilcelulosa o manteca
de cacao.

10 Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se pre-
sentan ventajosamente en formas dosificadas que pueden contener
de 5 a 100 mg de sustancia activa. Las composiciones pueden
adoptar la forma de comprimidos, grageas, píldoras, suposito-
rios o soluciones inyectables o bebibles y ser administradas
15 por vía oral, rectal o parenteral en dosis de 5 a 100 mg, de
1 a 5 veces por día.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, expre-
sándose las partes en peso y determinándose los puntos de fu-
sión en la platina térmica de Kofler.

20 EJEMPLO 1:

d 1-(3-trifluorometil fenil) 2-benzilamino propano

En 5 minutos, se añaden 850 partes de dl 1-(3-trifluor-
metil fenil) 2-benzilamino propano, a una suspensión de 725
partes de ácido d (+) canfosulfónico en 3000 partes de aceta-
to de etilo. La mezcla se mantiene a reflujo durante 10 minu-
tos, después se deja enfriar a 40°C bajo agitación. El preci-
pitado se filtra entonces, se lava dos veces con 200 partes de
acetato de etilo y luego se seca al aire. Se obtienen 588 parte
de d (+) canfosulfonato, que funde a 133-137°C.

30 Después de recristalización en acetato de etilo, se ob-

1 tienen 475 partes de sal pura (P.F. 143-144°C) que se ponen
en suspensión en 2000 partes de agua. Después de alcaliniza-
ción con 500 partes de lejía de sosa, en presencia de 2000
partes de eter, se separa la capa orgánica. La capa acuosa
5 restante se extrae a continuación con 1000 partes de éter.
Las capas orgánicas se mezclan entonces, se secan sobre sul-
fato magnésico anhidro y se concentran al vacío. Después de
destilación a presión reducida se obtienen 241 partes de \underline{d}
1-(3-trifluormetil fenil) 2-bencilamino propano que hierve a
10 120-122°C bajo 0,3 mm de presión, $[\alpha]_D^{24}$: + 27, 25° (base
pura, tubo de 10 cm).

EJEMPLO 2:

1 1(3-trifluormetil fenil) 2-bencilamino propano

El licor madre del ejemplo 1 se evapora al vacío y el
15 residuo se trata con 3000 partes de agua y 1000 partes de
lejía de sosa y después se extracta dos veces con 1500 partes
de éter. Después del secado, se evapora el disolvente y se
destila el residuo. Se obtienen 469, 5 partes de base, Eb/
0,3 mm Hg: 122-126°C, $[\alpha]_D^{24}$: 14,7° (base pura, tubo de 10 cm)
20 438 partes de esta base se vierten en 8 minutos en una solución
de 617 partes de ácido \underline{d} (-) dibenzoil tártrico en 2500 partes
de etanol anhidro.

El precipitado así obtenido se filtra, se lava dos veces
con 100 partes de etanol y se seca al aire. Se obtienen 532
25 partes de tartrato de \underline{d} (-) dibenzoilo que funde a 191-192°C.

Después de tres recristalizaciones en etanol, se obtiene
finalmente 192 partes de sal pura (P.F. 193-194°C) que se ponen
en suspensión con 1000 partes de agua, 500 partes de lejía de
sosa y 1000 partes de éter. Se separa la capa orgánica y la
30 capa acuosa restante se extrae con 500 partes de éter.

1 Las capas orgánicas se mezclan, se secan y ^{se}concentran al vacío. Después de destilación a presión reducida, se obtienen 93,5 partes de 1 1-(3-trifluorometil fenil) 2-bencilamino propano, α_D^{26} : -26,7° (base pura, tubo de 10 cm).

5 EJEMPLO 3

d1 N-1-(3-trifluorometil fenil)-2-propil N-bencilglicinato de etilo.

Una mezcla de 92 partes de 1-(3-trifluorometil fenil) 2-bencilamino propano, 57,6 partes de bromoacetato de etilo, 10 47,6 partes de carbonato potásico y 300 partes de etanol, se llevan a reflujo durante 6 horas. A continuación se deja enfriar la mezcla a la temperatura ambiente y se filtra la sal formada. Por destilación del líquido residual se obtienen 85 partes de d1 N-1-(3-trifluorometil fenil)-2-propil N-bencilglicinato de etilo, Eb/ 0,2 mm Hg = 160-162°C.

15 EJEMPLOS 4 - 5

Los siguientes derivados se han preparado de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3, respectivamente a partir del d 1-(3-trifluorometil fenil) 2-bencilamino propano y del 1 1-(3-trifluorometil fenil) 2-bencilamino propano.

20 4) d N-1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil N-bencilglicinato de etilo, Eb/ 0,15 - 0,2 mm Hg: 149-150°C.

5) 1 N-1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil N-bencilglicinato de etilo, Eb/ 0,2 mm Hg: 163-165°C.

25 EJEMPLO 6

d1 N-1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil N-bencilglicina.

Se añaden 356 partes de d1 N-1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil N-bencilglicinato de etilo preparado según el ejemplo 3, a 990 partes de solución 2,5 N de sosa y 1000 partes de etanol, después se calienta la mezcla a reflujo durante una

30

1 hora. A continuación se evapora el disolvente al vacío, se
trata el residuo con 1500 partes de agua y se acidifica con
930 partes de una solución 2,7 N de ácido clorhídrico. El
aceite resultante se extrae dos veces con 100 partes de
5 cloroformo. Después del secado el disolvente se evapora y
el residuo se trata con 100 partes de acetato de etilo y 1500
partes de éter de petróleo. El precipitado se filtra y se
seca al vacío. Se obtienen finalmente 329 partes de dl N- α -1-
(3-trifluorometil fenil) 2-propil γ N- bencilglicina, P.F.
10 80°C, cuyo clorhidrato, recristalizado en isopropanol, funde
a 174-176°C.

EJEMPLOS 7-8

Los dos isómeros ópticos siguientes se han preparado
de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 6:

15 7) d N- α -1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil γ N-bencil-
glicina, P.F. 92-94°C (acetato de etilo/éter de petróleo),
 $[\alpha]_D^{24}$: + 25,5° (C.20, CH₃ COOH), $[\alpha]_D^{24}$: + 23,7° (C.20, di-
metilformamida).

8) l N- α -1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil γ N- bencil-
20 glicina, P.F. 92-94°C (acetato de etilo/éter de petróleo).

EJEMPLO 9:

d N- α -1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil γ N- bencilglicinato
de β -dimetilaminoetilo.

Se añaden 8 partes de trietilamina anhidra a una solu-
25 ción de 28 partes de d N- α -1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil γ
N- bencilglicina en 150 partes de tetrahidrofurano. La solución
así obtenida se añade, en 1 hora, a una solución de 8,7 partes
de cloroformiato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro,
manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. A continuación se
30 añaden 7,1 partes de β -dimetilaminoetanol, manteniendo la agi-

1 tación a temperatura ambiente. La mezcla reaccional se ca-
lenta entonces a reflujo durante 3 horas y el clorhidrato
de trietilamina que se forma se elimina por filtración. El
residuo líquido se concentra al vacío y luego se destila. Se
5 obtienen de éste modo 26,5 partes de \underline{d} N-[1-(3-trifluorometil
fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -dimetilaminoetilo,
Eb/0,6 mm Hg: 180-186°C.

EJEMPLOS 10 - 26

Los derivados siguientes se han preparado de acuerdo
10 con el método descrito en el ejemplo 9:

10) $\underline{1}$ N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-bencil-
glicinato de β -dimetilaminoetilo, Eb/0,3-0,4 mm Hg: 176-181°C.

11) \underline{dl} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-benci-
glicinato de β -dimetilaminoetilo, Eb/0,1 mm Hg: 168-171°C.

15) \underline{dl} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-benci-
glicinato de γ -dimetilaminopropilo, Eb/0,35 mm Hg: 187-195°C.

13) \underline{d} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-bencil-
glicinato de γ -dimetilaminopropilo.

20) $\underline{1}$ N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-bencil-
glicinato de γ -dimetilaminopropilo.

15) \underline{dl} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-benci-
glicinato de β -dietilaminoetilo, Eb/0,4 mm Hg : 185-188°C.

16) \underline{d} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-bencil-
glicinato de β -dietilaminoetilo.

25) $\underline{1}$ N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-bencil-
glicinato de β -dietilaminoetilo.

18) \underline{dl} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-benci-
glicinato de β -piperidinoetilo, Eb/0,2 mm Hg : 186-192°C.

30) \underline{d} N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] N-bencil-
glicinato de β -piperidinoetilo.

1 20) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -piperidinoetilo.

 21) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -diisopropilaminoetilo, Eb/0,4-0,6 mm Hg: 184-201

5 22) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -diisopropilaminoetilo.

 23) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -diisopropilaminoetilo.

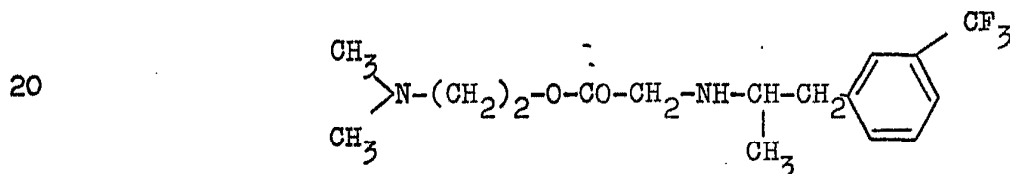
 24) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -[3-aza biciclo (3,3,0) 3-octil] etilo, Eb/0,1 mm Hg: 200-210°C.

 25) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -[3-aza biciclo (3,3,0) 3-octil] etilo.

15 26) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -[3-aza biciclo (3,3,0) 3-octil] etilo.

EJEMPLO 27

dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dimetilaminoetilo.



25 Se hidrogenan 26,5 partes de dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] N-bencilglicinato de β -dimetilaminoetilo en solución en 120 partes de dimetilformamida anhidra, bajo una presión de 6 kg/cm², en presencia de 4 partes de carbón paladiado con un contenido del 5% de paladio, con miras a separar el grupo bencilo. A continuación el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se destila. Se obtiene el dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dimetilaminoetilo,

30

1 Eb/0,5 mm Hg : 136-138°C, P.F. de su diclorhidrato hemihidrato
212°C (isopropanol).

EJEMPLOS 28-44

5 Los derivados siguientes han sido preparados de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 27:

28) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dimetilaminoetilo, Eb/0,4 mm Hg: 131-133°C, $[\alpha]_D^{27}$: + 7,90° (base pura, tubo de 10 cm); las constantes de su diclorhidrato son: P.F. 215-216°C (isopropanol), $[\alpha]_D^{25}$: 6°
10 (C.10, CH₃ COOH).

29) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dimetilaminoetilo Eb/0,25 mm Hg: 128-130°C, $[\alpha]_D^{27}$: -7,3° (base pura, tubo de 10 cm). Las constantes de su diclorhidrato son: P.F. 215-216°C, $[\alpha]_D^{26}$: -6,5° (C.10, CH₃
15 COOH).

30) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dietilaminoetilo Eb/0,1 mm Hg: 142-144°C P.F. de su diclorhidrato 224-225°C (isopropanol).

31) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dietilaminoetilo, Eb/0,3 mm Hg : 142-143°C $[\alpha]_D^{24}$ = + 7,9° (base pura, tubo de 10 cm).
20

32) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dietilaminoetilo, Eb/0,1 mm Hg: 142-143°C, $[\alpha]_D^{23}$ = -7,6° (base pura, tubo de 10 cm).

33) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -piperidinoetilo, Eb/0,15 mm Hg: 154-156°C, P.F. de su diclorhidrato hemihidrato: 152-154°C (acetona).
25

34) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -piperidinoetilo.

35) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicina-
30

- 1 to de β -piperidinoetilo.
- 36) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -diisopropilaminoetilo, P.F. : 194-197°C (sublimación).
- 37) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -diisopropilaminoetilo.
- 5 38) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -diisopropilaminoetilo.
- 39) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -[3-aza biciclo (3,3,0) 3-octil] etilo, Eb/0,3 mm Hg: 175-177°C.
- 10 40) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -[3-aza biciclo (3,3,0) 3-octil] etilo.
- 41) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -[3-aza biciclo (3,3,0) 3-octil] etilo.
- 15 42) dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de γ -dimetilaminopropilo, P.F. 206-208°C (sublimación).
- 43) d N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de γ -dimetilaminopropilo.
- 44) l N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de γ -dimetilaminopropilo.
- 20

EJEMPLO 45

dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de β -dimetilaminoetilo.

25 En un matraz de 3 litros con tres bocas, provisto de un agitador, un termómetro buzo, una columna de anillos de 20 cm de altura con termómetro, un refrigerante descendente y un receptor, se introducen 1200 partes de dl N-[1-(3-trifluormetil fenil) 2-propil] glicinato de etilo, 740 partes de β -dimetilaminoetanol y 8 partes de metilato de sodio.

30 La mezcla reaccional se lleva a reflujo y el etanol

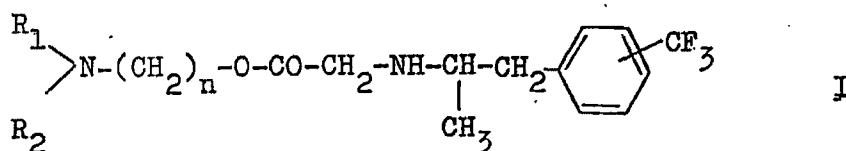
1 formado se elimina por destilación. El calentamiento se pro-
longa hasta que la temperatura de la masa alcance los 160°C
y la temperatura de los vapores 124°C, lo que requiere 6 horas
aproximadamente. A continuación se continua la destilación
5 bajo vacío prolongado y se obtienen 1170 partes de dl N-[1-(3-trifluorometil fenil) 2-propil] glicinato de β-dimetilami-
noetilo, Eb/0,5-0,8 mm Hg: 135-150°C.

A 332 partes de este glicinato en solución en 2 litros
de acetona, se añaden rápidamente 266 partes de ácido clorhí-
10 drico concentrado d: 1,19 y después 4 litros de acetona. Des-
pués de enfriamiento, el precipitado obtenido se filtra, se
lava con 2 litros de acetona y se seca al aire. Se obtienen
294 partes de diclorhidrato hemihidrato de dl N-[1-(3-trifluor-
metil fenil) 2-propil] glicinato de β-dimetilaminoetilo, que
15 funde a 216-217°C.

Se reivindica como de propia y nueva invención a fa-
vor de la solicitante lo expuesto en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de
alcanolamina y de sus isómeros ópticos de fórmula general I:



en donde:

25 n representa 2 o 3

- R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, re-
presentan cada uno un radical alquilo que contiene de

1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, o

- R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al cual

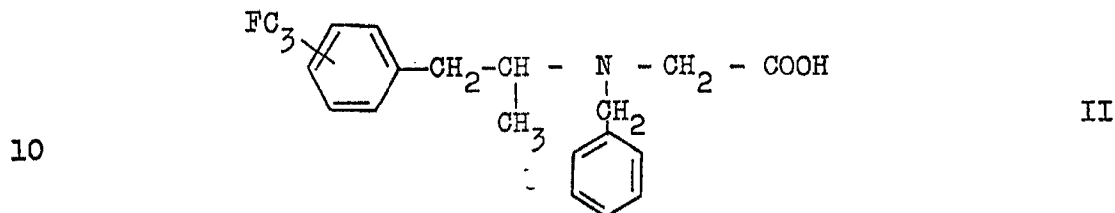
30 están unidos un radical pirrolidinilo, piperidino, di-

1 metilpiperidino, morfolino, tio-1-morfolino, azabicyclo [3,3,
0] octilo o azabicyclo [3,2,2] nonilo,

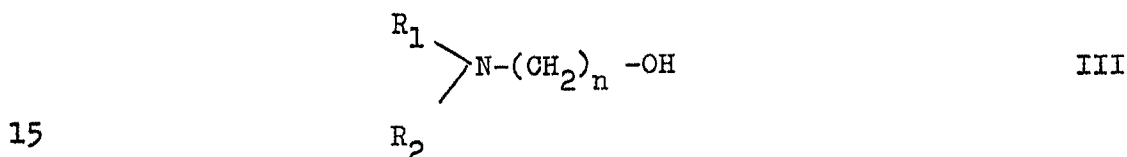
así como sus sales de adición con ácidos minerales u
orgánicos,

5 caracterizado porque:

- o bien se hace reaccionar una dl, d o l N-(1-trifluor-
metilfenil 2-propil) N-bencilglicina de fórmula general II:

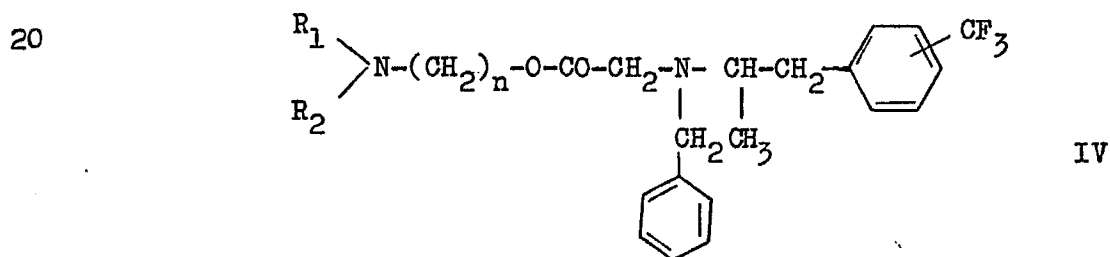


con un aminoalcohol de fórmula general III:



en donde R_1 , R_2 y n tienen los significados dados an-
teriormente y

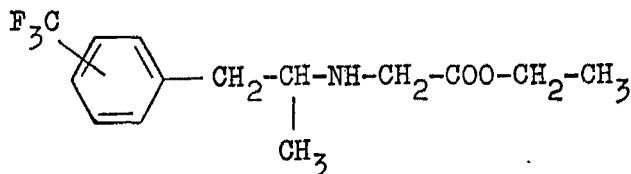
después se somete a una hidrogenación el dl, d o l gli-
cinato así obtenido de fórmula general IV:



25 en donde R_1 , R_2 y n tienen los significados dados an-
teriormente, con el fin de eliminar el grupo bencilo,

- o bien se hace reaccionar un dl, d o l N-(1-trifluor-
metilfenil-2-propil) glicinato de etilo de fórmula general V:

1



V

5

con un aminoalcohol de fórmula general III, tal y como se ha definido anteriormente,

y, si se desea, los derivados de fórmula general I así obtenidos se tratan con ácidos compatibles para dar las sales de adición ácidas correspondientes.

10

2. PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALCANOLAMINA Y DE SUS ISOMEROS OPTICOS.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de dieciseis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

15

Madrid, 23 de Abril de 1.975

P.A. de Science Union et Cie., Sté.
Francaise de Recherche Medica-
cale.

20

Victor Gil Vega.

25

30