

16 MAY



PATENTE DE INVENCION

CASE 572/593

353917

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES CARDIOVASCULARES".

.==.==.==.==.

Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en Dagenham, Essex, Inglaterra.

.==.==.==.==.

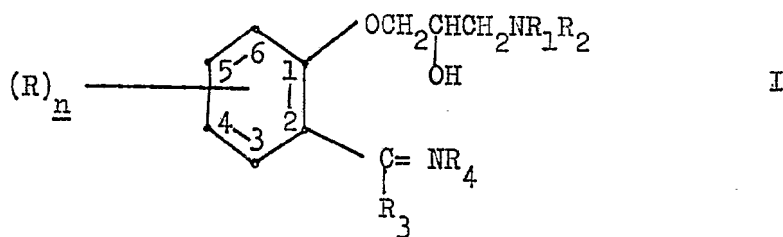
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas de efectos cardiovasculares, que contienen como compuesto activo derivados bencénicos.

5. De acuerdo con la presente invención, se



proporcionan nuevas composiciones cardiovasculares que contienen como principio activo nuevos derivados bencénicos de fórmula general:

5.



10.

en la que R representa un átomo de halógeno o un grupo nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, arilo, por ejemplo fenilo, alcanoilamino, alcanosulfonamido, alquilo o alcoxilo, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₂ representa un grupo alquenilo, cicloalquilo, aralquilo, por ejemplo

15.

fenilalquilo, o alcoxialquilo o un grupo alquilo que puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilos, R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueni-

20.

lo o alcoxialquilo o un grupo arilo, por ejemplo fenilo, que puede ser sustituido, por ejemplo por uno o más átomos de halógeno, o grupos alquilos, alcoxi-

25.

los o cianos, o un grupo aralquilo, por ejemplo fenil-alquilo, cuya porción arilo puede ser sustituida, por ejemplo por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilos, alcoxi-

30.

los o cianos, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros unido a través de un átomo de carbono del anillo heterocíclico al átomo de carbono enlazados al anillo bencénico, por ejemplo tienilo, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, R₄



- representa un grupo alquilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aralquilo, por ejemplo fenilalquilo, o grupo OR_5 (donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aralquilo, por ejemplo fenilalquilo), un grupo MIR_6 , en el que R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aralquilo, por ejemplo fenilalquilo, o un grupo carboxílico o acilo sulfónico derivado de un alifático, aralifático, por ejemplo fenilalifático, o arilo, por ejemplo fenilo o naftilo, ácido carboxílico o sulfónico o un ácido carboxílico heterocíclico o ácido sulfónico en el que el grupo heterocíclico es de 5 ó 6 miembros, por ejemplo tienilo, piridilo, pirimidilo, isotiazolilo o tiazolilo, y el grupo carbonilo o sulfonilo está ligado a un átomo de carbono del grupo heterocíclico, sustituyéndose discrecionalmente los grupos arilos contenidos en la definición de R_6 como grupo carboxílico o acilo sulfónico por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilos, arilos, por ejemplo fenilo, alcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, alcanosulfonamido, sulfamoilo, monoalquilsulfamoilo, dialquilsulfamoilo, ciano, carboxilo o alcoxicarbonilo, o un grupo $-NHC(=Z)NR_7H$, en el que Z representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH y R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, por ejemplo fenilo, aralquilo que contenga discrecionalmente un sustituyente alcoxilo en el núcleo ari-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- lo, por ejemplo fenilalquilo, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 ámbrosos unido al átomo de nitrógeno a través de un átomo de carbono del anillo heterocíclico, por ejemplo tienilo, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, y n es 0 ó un número entero de 1 a 4 inclusive, preferiblemente 0, 1 ó 2; y sus sales de adición de ácido.
- 5.
- En esta descripción y en las adjuntas reivindicaciones, se entenderá que los grupos alquilos, alquenilo, alcanóilos y alcoxilos comprendidos en las definiciones de los símbolos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ o que forman parte de grupos contenidos en las definiciones de estos símbolos, y la porción alcano de los grupos alcanosulfonamidos comprendidos en la definición del símbolo R, no contienen más de 6 átomos de carbono y pueden ser de cadena recta o ramificada, y que los grupos cicloalquilos contenidos en la definición de R₂ contienen de 3 a 6 átomos de carbono. Adecuados valores para el símbolo R₆ incluyen grupos carboxílicos y acilos sulfónicos derivados de ácidos tiocarboxílicos, sulfónicos y carboxílicos alifáticos de cadena recta o ramificada, que no contienen más de 6 átomos de carbono, ácidos carboxílicos fenilalifáticos, sulfónicos y tiocarboxílicos, en los que la porción alifática es de cadena recta o ramificada y no contiene más de 6 átomos de carbono, así como ácidos benzoicos y beneno-sulfónicos. Cuando el símbolo n representa 2, 3 ó 4, los sustituyentes representados por el símbolo R pueden ser iguales o diferentes.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Los compuestos de fórmula I existen en formas estereocisómeras y la presente invención incluye todas estas formas y sus sales de adición de ácido.

- Compuestos preferidos de acuerdo con la
5. presente invención son aquellos en los que R_1 representa un átomo de hidrógeno, R_2 representa un grupo isopropílico, R_3 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente 1 ó 2, ó un grupo fenilo, y R_4 representa
10. un grupo alquilureido, hidroxialquilureido, alquiltioureido, hidroxialquiltioureido, alcóxialquiltioureido, heterocíclicarbonilureido, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino o arilsulfonamido, o, más particularmente, un grupo hidroxilo, ureido o tioureido,
15. y n es 0.

- Compuestos individuales de particular valor son la DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, DL-2-hidroxi-3-isopropilamino-
20. -1-(o-n-propionilfenoxil)propano-oxima, DL-1-(o acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-piridina-4-carboxihidrazona, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-sulfamoilbenzoilhidrazona, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-alfa-naftalenosulfonilhidrazona, DL-1-
25. (o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-beta-naftalensulfonilhidrazona, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, fenilacetilhidrazona, DL-1(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-nitrobenceno-sulfonilhidrazona,
30. DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopro-



5. pano-3,4-dihidroxibenzoilhidrazona y DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-metoxibencenosulfonilhidrazona y, más particularmente, DL-1-(o acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropanosemicarbazona, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-clorobencenosulfonilhidrazona, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona y DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-hidroxibenzoilhidrazona.

10.

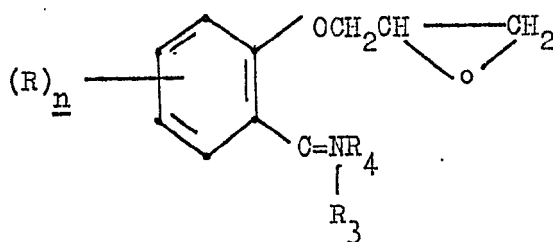
15. Los nuevos derivados bencénicos de fórmula I y sus sales de adición de ácido atóxicas poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Por ejemplo, se oponen a algunos efectos de la adrenalina, norepinefrina y estímulo simpático sobre el músculo cardíaco, mostrando propiedades anti-arritmicas, por lo que son valiosos en el tratamiento de varios trastornos cardíacos, incluyendo afecciones de la coronaria, angina y arritmias cardíacas. Además, algunos de estos compuestos, por ejemplo la DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropanobencenosulfonilhidrazona y la DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-alfa-naftalenosulfonilhidrazona, poseen propiedades hipotensivas.

20.

25. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los derivados bencénicos de fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto de fórmula general:



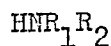
16 MAY. 1968



II

(en la que R, R₃, R₄ y n son como se definen anteriormente), con una amina de fórmula general:

10.



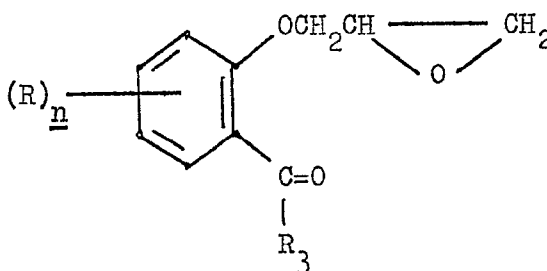
III

en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente. La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, o un alcohol inferior, por ejemplo etanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C.

15.

El epóxido intermedio de fórmula II puede obtenerse (discrecionalmente in situ) a partir de un compuesto de fórmula general:

20.



IV

25.

(en la que R, R₃ y n son como se definen anteriormente) mediante reacción con un compuesto de fórmula general:

30.



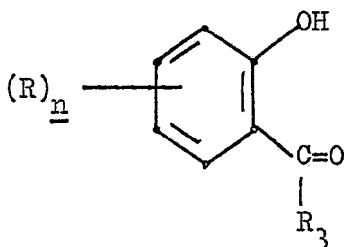
V



en la que R es como define anteriormente. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C.

5. Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por métodos en sí conocidos para la preparación de epóxidos, por ejemplo mediante la reacción de epíclorhidrina con un fenol de fórmula general:

10.



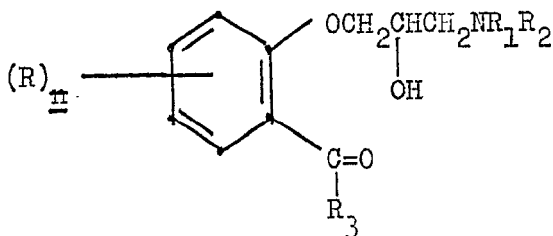
15.

en la que R, R₃ y n son como se definen anteriormente. La reacción puede efectuarse en un disolvente acuoso u orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, o un alcohol inferior, por ejemplo etanol, en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo carbonato potásico, hidróxido sódico o etóxido sódico, a una temperatura comprendida entre 0 y 100 C.

20.

25.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los derivados bencénicos de fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto de fórmula:



VII

5.

en la que R, R₁, R₂, R₃ y n son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula V. La reacción puede efectuarse en un disolvente acuoso u orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, o un alcohol inferior, por ejemplo etanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C.

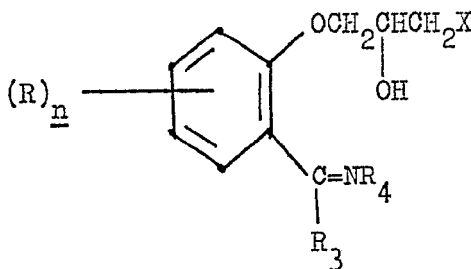
10.

15.

Los compuestos de fórmula VII se obtienen convenientemente a partir de epóxidos de fórmula IV mediante reacción de una amina de fórmula III. La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, o un alcohol inferior, por ejemplo etanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C.

20.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los derivados bencénicos de fórmula I se preparan mediante reacción de un compuesto de fórmula:



VIII

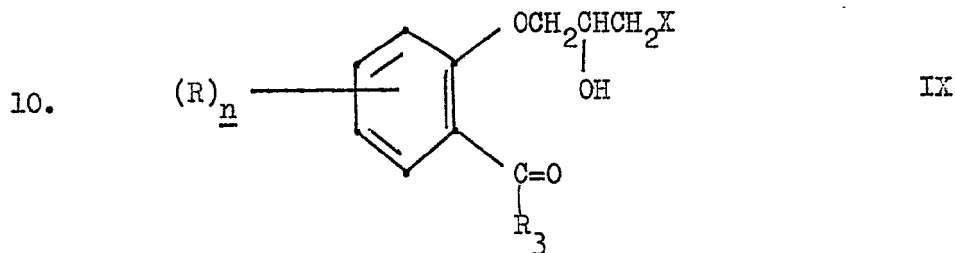
25.



76 MAY 1968

en la que R, R₃, R₄ y n son como se definen anteriormente y X representa el residuo ácido de un éster reactivo, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo p-toluenosulfonato, con una amina de fórmula III.

5. Los productos intermedios de fórmula VIII pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula:



15. en la que R, R₃, X y n son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula V. La reacción puede efectuarse en un disolvente acuoso u orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, o un alcohol inferior, por ejemplo etanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C.

20. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I que tienen uno o más sustituyentes como anteriormente se definen en el anillo bencénico, pueden convertirse por medios en sí conocidos en otros compuestos de fórmula I, con diferentes sustituyentes en el anillo bencénico. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en los que el anillo bencénico es sustituido por uno o más grupos nitro, pueden convertirse en los correspondientes compuestos amino-sustituídos primarios
- 25.
- 30.



1968

por reducción. La reducción puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como por ejemplo óxido de platino, en un medio adecuado, por ejemplo metanol acuoso.

5.

En la preparación de compuestos de fórmula general I, en los que el anillo bencénico está sustituido como anteriormente se define, es decir

10.

que n es un número entero de 1 a 4, es necesario, como resultará fácilmente evidente para los expertos en el arte, seleccionar procedimientos entre los anteriormente descritos que sean apropiados para el sustituyente o sustituyentes presentes. Así, por ejemplo, cuando se desea preparar un compuesto que contenga un grupo amino primario, deberán evitarse procedimientos que impliquen el uso de reactivos que contengan los grupos CHOHCH_2X (en el que X es como

15.

20.

anteriormente se define) y $-\text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_2$, que son susceptibles de reaccionar con el grupo amino primario para dar subproductos indeseados.

Los derivados bencénicos de fórmula general I pueden convertirse por métodos en sí conocidos en sales de adición de ácido. Así, las sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante la acción de un ácido sobre los derivados bencénicos en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico, La sal de adición de ácido que se forma es precipitada, si

25.

30.



fuese necesario después de la concentración de su solución, separándose por filtración o decantación

- Para uso en medicina, los derivados bencénicos de fórmula general I se emplean como tales o en forma de sales de adición atóxicas, es decir sales que contengan aniones que sean relativamente inocuos para el organismo animal cuando se usan en dosis farmacodinámicamente eficaces, de manera que las beneficiosas propiedades inherentes a las bases no sean viciadas por efectos secundarios debidos a los aniones. Las sales atóxicas adecuadas incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos y nitratos, y ácidos orgánicos, por ejemplo oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos, citratos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-beta-hidroxi-naftoatos, gentisatos y D-di-p-toluoil-tartratos.

- Por la expresión "métodos en sí conocidos", tal como se emplea en la presente descripción, se entenderán métodos anteriormente usados o descritos en la literatura química.

- Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los nuevos compuestos activos de la invención.

EJEMPLO 1

- Se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente, 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (23,6g) hidroccloruro de hidroxilamina (8,4 g) y acetato sódico anhidro (9,85 g) en dimetilformamida seca (100 ml) Se añadieron isoprolamina (50 g) y etanol (50 ml) a

- la mezcla de reacción resultante, que contenía 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano-oxima, se reflujo la mezcla durante 3 horas, se concentró luego bajo presión reducida y el residuo fué tratado con agua (250 ml), ajustándose el pH a 10. La mezcla fué extractada con cloroformo y el extracto seco fué concentrado en un aceite que se trató con acetato etílico y éter dietílico, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima (15 g), p.f. 94°C.
- 5.
10. El 1-(o-acetilfenoxi)-2,3 epoxipropano se preparó por el método de Beasly, Petrow y Stephenson, J. Pharm. Pharmac. 1958, 10,47.

EJEMPLO 2

- Se añadió DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (12,6 g) a una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (7,0 g) y acetato sódico (8,2 g) en agua (200 ml) a $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 4 horas, enfriándose luego y llevándose a un pH de 9 con una solución de hidróxido sódico 2N y se extracto con acetato etílico. El extracto fué secado, concentrado y tratado con éter dietílico, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima (12,1 g), p.f. 94°C no deprimido por una muestra preparada como en el ejemplo 1.
- 15.
- 20.
- 25.

El material inicial se preparó como sigue:

- Se refluieron durante 3 horas 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (15 g), isopropilamina (15 g), y etanol (25 ml). Luego se concentró la mezcla
- 30.



de reacción bajo presión reducida y el aceite residual se trató con ácido clorhídrico 2N y acetato etílico. El extracto ácido se llevó a un pH de 11 con una solución de hidróxido sódico al 50%, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (11,0 g), p.f. 104-106°C.

Procediendo de manera similar, se prepararon los siguientes compuestos: los monohidrocloruros o dihidrocloruros se prepararon mediante tratamiento de la oxima con ácido clorhídrico en éter dietílico. Los derivados aminocetónicos usados como materiales iniciales se prepararon de acuerdo con el procedimiento seguidamente indicado, a partir de los correspondientes epóxidos.

(1) DL-2-hidroxi-1-isopropilamino-3-(o-propionilfenoxi) propano-oxima, p.f. 68-89°C.

(2) DL-1-(o-n-butirilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 68-70°C.

(3) Hidrocloruro de DL-2-hidroxi-1-isopropilamino-3-(o-valerilfenoxi)-propano-oxima, p.f. 137,138°C

(4) DL-2-hidroxi-1-(o-isobutirilfenoxi)-3-isopropilaminopropano-oxima p.f. 64,66°C.

(5) Hidrocloruro de DL-2-hidroxi-1-isopropilamino-3-(o-pivaloilfenoxi)-propano-oxima, p.f. 203-204°C

(6) Hidrocloruro de DL-1-(o-heptanoilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 107-108°C.

(7) Dihidrocloruro de DL-2-hidroxi-1-(o -iso



- hexanoilfenoxi)-3-isopropil-aminopropano-oxima, p.f. 119-124°C.
- (8) DL-2-hidroxi-1-isopropilamino-3-(o-fenilacetilfenoxi)propano-oxima, p.f. 170-172°C.
5. (9) Hidrocloruro de DL-2-hidroxi-isopropilamino-3-(o-(beta-fenil-propionil)fenoxi)-propano-oxima p.f. 150°C.
- (10) DL-2-hidroxi-1-isopropilamino-3- χ c-(4-piridinocarbonil(fenoxi)-propano-oxima, p.f. 120-124°C.
10. (11) DL-1-(2-acetil-4-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 97,99°C.
- (12) DL-1-(2-acetil-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 134-136°C.
- (13) DL-1-(2-acetil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 104,110°C.
15. (14) DL-1-(4-acetamido-2-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 126-129°C.
- (15) DL-1-(2-acetil-5-fenilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 144-146°C.
20. (16) DL-1-(2-acetil-3,5-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 106-110°C.
- (17) DL-1-(2-acetil-4,5-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 127-129°C.
- (18) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-butilamino-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 146-148°C.
25. (19) DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-(2-etoxietilamino)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima, p.f. 79-83°C.
- (20) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-0-metiloxima, p.f. 142-144°C.
- 30.

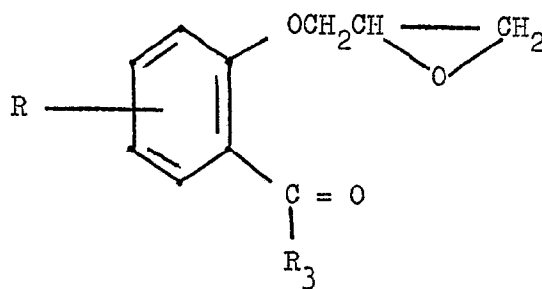


- (21) DL-1-(2-acetil-4-nitrofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminoproano-oxima, p.f. 155-158°C.
- (22) DL-1-(2-acetil-5-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminoproano-oxima, p.f. 119-122°C.
5. (23) DL-1-(2-acetil-4-fenilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminoproano-oxima, p.f. 112-115°C.
- (24) DL-1-(2-acetil-4,5-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminoproano-oxima, p.f. 140-142°C.
- (25) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propano-oxima, p.f. 139°C.
10. (26) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminoproano-0-benciloxima, p.f. 113-114°C.
15. Los productos intermedios sepóxidos de la fórmula especificada más adelante, se prepararon como sigue:
- Método A.- Se calentó en una atmósfera de nitrógeno, en el baño de vapor de agua, una mezcla del fenol, un exceso de epiclorhidrina, carbonato potásico y dimetilformamida. El periodo de calentamiento se determinó siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción fué vertida en agua, extractada con éter dietílico y el extracto fué secado y evaporado; destilándose el residuo en vacío y/o recristalizándose en un disolvente adecuado.
- 20.
- 25.
- Método B.- Se trató el fenol con una solu-



5. ción de etóxido sódico en etanol y la sal sólida precipitada del fenol fué filtrada y añadida en porciones (a veces, por medio de un extractor Soxhlet) a una solución refluente de un exceso de epiclorhidrina en etanol. La mezcla fué refluída durante un periodo adicional (determinado siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa delgada) y elaborada como en el método A.

10.



Intermedio para el compuesto No.	R	R ₃	Método de Preparación	p.f.	p.e.
1	H	C ₂ H ₅	A	-	147-148°/0,5 mm.
2	H	n-C ₃ H ₇	A	+	126-130°/0,1 mm.
3	H	n-C ₄ H ₉	A	-	135-150°/0,05 mm.
4	H	iso-C ₃ H ₇	B	-	125°/0,1 mm.
5	H	tert-C ₄ H ₉	A	-	128-132°/0,2 mm.
6	H	n-C ₆ H ₁₃	A	-	140-155°/0,3 mm.
7	H	iso-C ₅ H ₁₁	A	-	130-140°/0,2 mm.
8	H	PhCH ₂	B	-	190-220°/0,5 mm.
9	H	PhCH ₂ CH ₂	A	-	ca 200°/0,25 mm.
10	H		A	-	aceite (no destilado)
11	4-CH ₃	CH ₃	A	-	120-190°/0,4 mm.



1306

Intermedio para el compuesto	R	R ₃	Método de preparación	p.f.	p.e.
12	4-CH ₃ O	CH ₃	A	79-81°	140-180°/0,5 mm
13	4-Cl	CH ₃	A	75-76°	-
14	4-CH ₃ CONH	CH ₃	B	105-112°	-
15	5-Ph	CH ₃	A	84-85°	-
16	3,5-DiCH ₃	CH ₃	B	63-65°	117-152°/0,4 mm
17	4,5-DiCH ₃	CH ₃	A	48-50°	-
21	4-NO ₂	CH ₃	B	-	aceite (no destilado)
22	5-Cl	CH ₃	B	62-66°	145-160°/0,15 mm
23	4-Ph	CH ₃	B	-	212-224°/0,1 mm
24	4,5-DiCl	CH ₃	B	-	180-185°/1,2 mm

DONDE Ph representa fenilo.

El producto intermedio o-hidroxipivalofenona para el compuesto (5) se preparó como sigue:

5. Se disolvió o-metoxipivalofenona (9 g) en piridina seca (30 ml) y se pasó cloruro de hidrógeno seco sobre la superficie de la solución hasta que desaparecieron los humos blancos. Se agitó la mezcla y se refluó durante 15 minutos, se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con agua y
10. se extractó con éter dietílico. El extracto fué secado tratado con carbón vegetal y evaporado. El residuo se destiló en vacío, para dar o-hidroxipivalofenona,



p.e. 125-135°C/20 mm.

El producto intermedio o-metoxipivalofenona se preparó como sigue:

5. Se añadió lentamente una solución de o-bromoanisol (70 g) en éter dietílico (150 ml) a una mezcla agitada de virutas de magnesio (11,35 g) y éter dietílico seco (150 ml); a un ritmo tal que se mantuviese un suave reflujo (fué necesario un calentamiento preliminar de la mezcla de reacción y la
10. adición de una pequeña cantidad de yoduro metilmagnésico para iniciar la reacción. La solución así obtenida se añadió durante 5 horas, con agitación y enfriamiento, a una solución de cloruro de pivaloilo (30,15 g) en éter dietílico seco (100 ml) en una
15. atmósfera de nitrógeno, manteniéndose la mezcla de reacción entre -10 y 15°C. Se añadió ácido clorhídrico diluído para hidrolizar el complejo magnésico y la capa etérea se lavó dos veces con bicarbonato
20. sódico acuoso, se secó y se evaporó. El residuo fué destilado en vacío, para dar o-metoxipivalofenona, p.e. 224-228°C/9 mm.

El producto intermedio 1-(o-hidroxibenzoil)-3-metilbutano para el compuesto (7) se preparó como sigue:

25. Se trató 1-(o-metoxibenzoil)-3-metilbutano con piridina y cloruro de hidrógeno como se describe anteriormente respecto a la o-metoxipivalofenona. El producto fué destilado en vacío para dar
30. 1-(o-hidroxibenzoil)-3-metilbutano, p.e. 115-120°C/



/0,5 mm.

El producto intermedio 1-(o-metoxibenzoil)-3-metilbutano se obtuvo como sigue:

5. Serefluyó durante 1 hora una mezcla de 1-hidroxi-1-(o-metoxifenil)-4-metilpentano (54 g), dicromato sódico (40,5 g) ácido acético glacial (300 ml) y agua (100 ml) se vertió en agua (1500 ml). La mezcla fué extractada con éter dietílico y el extracto fué lavado con bicarbonato sódico acuoso, secado y evaporado y el residuo se destiló en vacío, para dar 1-(o-metoxibenzoil)-3-metilbutano, p.e. 105-110°C/0,25 mm.

El producto intermedio 1-hidroxi-1-(o-metoxifenil)-4-metilpentano se obtuvo como sigue:

15. Se preparó una solución de bromuro de isoamilmagnesio en éter dietílico de la manera habitual a partir de bromuro de isoamilo (105,7 g), virutas de magnesio (14,5 g) y éter dietílico seco (1 litro). La solución se añadió durante 30 minutos, con agitación a o-metoxibenzaldehído (68 g), refluyéndose la mezcla durante otras 2 horas. La mezcla fué enfriada y vertida en hielo-agua que contenía ácido clorhídrico concentrado (120 ml). Se separaron las capas y se extractó la solución acuosa dos veces con éter dietílico. Las soluciones etéreas combinadas fueron secadas y evaporadas y el residuo se destiló en vacío para dar 1-hidroxi-1-(o-metoxifenil)-4-metilpentano, p.e. 112-120°C/0,5 mm.

30. El producto intermedio 4-(o-hidrozoibenzoil)



piridina para el compuesto (10) se preparó como sigue:

5. Se extractó 4-(o-metoxibenzoil)piridina con piridina y cloruro de hidrógeno seco, como se describe anteriormente (en la preparación de o-hidroxipivalofenona). Se reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, se enfrió, se vertió en hielo-agua, se puso a un pH de 9 mediante la adición de amoníaco acuoso concentrado y se extractó con éter dietílico. El extracto fué lavado varias veces con agua para separar la piridina y ésta se extractó con hidróxido sódico acuoso.

10. La capa acuosa fué neutralizada con ácido clorhídrico y extractada tres veces con cloroformo. Las soluciones clorofórmicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas y evaporadas. El residuo se trituró con petróleo ligero, para dar 4-(o-hidroxibenzoil)piridina, p.f. 76-77°C.

15. El producto intermedio 4-(o-metoxibenzoil)piridina se preparó como sigue:

20. Se preparó una solución de bromuro o-metoxifenil-magnésico de la manera habitual a partir de o-bromoanisol (45 g), virutas de magnesio (5,8 g) y éter dietílico seco (400 ml). Se añadió durante una hora y con agitación una solución de 4-cianopiridina (20 g) en éter dietílico seco (200 ml) y se reflujo la mezcla durante una hora más. Luego se añadió agua a gotas con enfriamiento y agitación, seguida de suficiente solución saturada de cloruro amónico para disolver el sólido. Se separaron las ca-

25.

30.



5. pas y la capa etérea se extractó tres veces con ácido sulfúrico diluido. Los extractos ácidos combinados se alcalinizaron con amoníaco diluido y se extractó la mezcla con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó. Se destiló el residuo en vacío, para dar 4-(o-metoxibenzoil)piridina, p.e. 140-150°C/0,1 mm.

10. El producto intermedio 4,5-dicloro-2-hidroxiacetofenona para el compuesto (24) se preparó como sigue:

15. Se añadió cloruro de acetilo (30,8 g, 28 ml) a gotas, con agitación, a 3,4-diclorofenol (64 g) y se continuó la agitación durante una hora más. Se calentó la mezcla sobre el baño de vapor de agua y se agitó durante otros 30 minutos. El acetato de 3,4-diclorofenilo crudo resultante se añadió a gotas con agitación a cloruro de aluminio (78 g) y se calentó la mezcla y agitó a 170°C durante 5 horas, se enfrió, se trató con ácido clorhídrico acuoso 1:1
20. (160 ml) y luego se diluyó con agua (400 ml). El sólido fué filtrado y recristalizado en etanol, para dar 4,5-dicloro-2-hidroxiacetofenona, p.f. 105-106°C.

25. Los productos intermedios aminoacetónicos de la fórmula especificada más adelante, se prepararon como sigue:

30. Método A. - Se reflujo el epóxido en etanol con un exceso de la amina, determinándose el periodo de reflujo siguiendo el curso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada. Se evaporaron el di-

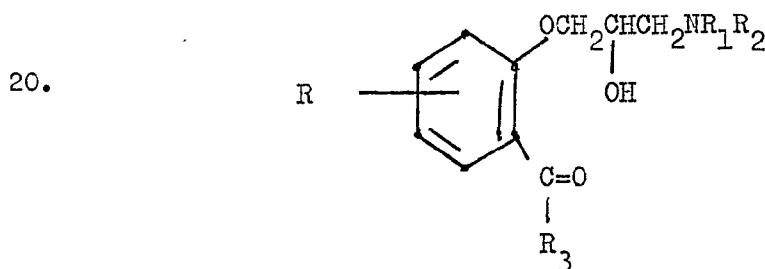


solvente y el exceso de amina en vacío y se añadió agua al residuo.

5. La mezcla se extrajo con cloroformo o éter dietílico y el extracto se extrajo a su vez con ácido mineral diluido, alcalinizándose esta solución acuosa y reextractándose con cloroformo o éter dietílico. El extracto fué secado y evaporado y el residuo recristalizado en un disolvente adecuado o triturado con él. En algunos casos, el hidrocioruro se preparó mediante la acción de cloruro de hidrógeno seco en un disolvente adecuado.

10. Método B.- Como el método A, con la excepción de que la reacción se efectuó a temperatura ambiente.


15. Método C.- Se calentaron conjuntamente el epóxido y la amina en una atmósfera de nitrógeno a 120°C.




25.


30.

24-613

Intermedio para el com puesto No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Método de Preparación	P.f. (base)	P.f. (hidrocloruro)
1	H	H	CH(OH) ₃) ₂	C ₂ H ₅	A	87-89°	-
2	H	H	CH(OH) ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	A	103-105°	-
3	H	H	CH(OH) ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	A	82-84°	-
4	H	H	CH(OH) ₃) ₂	CH(OH) ₃) ₂	A	100°	-
5	H	H	CH(OH) ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	A	aceite	-
6	H	H	CH(OH) ₃) ₂	n-C ₆ H ₁₃	A	74-77°	-
7	H	H	CH(OH) ₃) ₂	iso-C ₅ H ₁₁	A	sólido oleoso	-
8	H	H	CH(OH) ₃) ₂	EtOH ₂	B	70-71°	-
9	H	H	CH(OH) ₃) ₂	EtOH ₂ CH ₂	A	68-70°	-
10	H	H	CH(OH) ₃) ₂		A	80-85°	-
11	4-CH ₃	H	CH(OH) ₃) ₂	CH ₃	A	82-84°	-
12	4-CH ₃ O	H	CH(OH) ₃) ₂	CH ₃	A	83-85°	-

Intermedio para el com- puesto No.	R	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	H	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅
2	H	H	CH(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇
3	H	H	CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉
4	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
5	H	H	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
6	H	H	CH(CH ₃) ₂	n-C ₆ H ₁₃
7	H	H	CH(CH ₃) ₂	iso-C ₅ H ₁₁
8	H	H	CH(CH ₃) ₂	FhCH ₂
9	H	H	CH(CH ₃) ₂	FhCH ₂ CH ₂
10	H	H	CH(CH ₃) ₂	
11	4-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
12	4-CH ₃ O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃



R_3	Método de Preparación	P.f. (base)	P.f. (hidrocloruro)
C_2H_5	A	87-89°	-
n- C_3H_7	A	103-105°	-
n- C_4H_9	A	82-84°	-
$CH(CH_3)_2$	A	100°	-
$C(CH_3)_3$	A	aceite	-
n- C_6H_{13}	A	74-77°	-
iso- C_5H_{11}	A	sólido oleoso	-
$PhCH_2$	B	70-71°	-
$PhCH_2CH_2$	A	68-70°	-
	A	80-85°	-
CH_3	A	82-84°	-
CH_3	A	83-85°	-



Intermedio para el compuesto No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Método de Preparación	P.f. (base)	P.f. (hidrocloruro)
13	4-Cl	H	CH(OH) ₃ 2	CH ₃	A	74-75°	149-151°
14	4-OH ₃ CONH	H	OH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	131-134°	-
15	5-Fh	H	OH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	97-98°	-
16	3,5-DiOH ₃	H	OH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	81-84°	-
17	4,5-DiCH ₃	H	OH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	82-85°	-
19	H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H ₅	CH ₃	B	64-66°	-
21	4-NC ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	-	171-174°
22	5-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	77-80°	-
23	4-Fh	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	-	165-168°
24	4,5-DiCl	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	A	-	(microscópico)
25	H	H	PhCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	C	78-80°	-

Donde Fh representa fenilo.

Intermedio para el com puesto No.	R	R ₁	R ₂	R ₃
13	4-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
14	4-CH ₃ CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
15	5-Ph	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
16	3,5-DiCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
17	4,5-DiCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
19	H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃
21	4-NO ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
22	5-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
23	4-Ph	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
24	4,5-DiCl	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
25	H	H	CH ₃ PhCH ₂ CH ₂ CH-	CH ₃

Donde Ph representa fenilo.



R_3	Método de Preparación	p.f. (base)	p.f. (hidrocloruro)
CH_3	A	74-75°	149-151°
CH_3	A	131-134°	-
CH_3	A	97-98°	-
CH_3	A	81-84°	-
CH_3	A	82-85°	-
CH_3	B	64-66°	-
CH_3	A	-	171-174°
CH_3	A	77-80°	-
CH_3	A	-	165-168°
CH_3	A	-	(higroscópico)
CH_3	C	78-80°	-



EJEMPLO 3

5. Se mezcló DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (10 g) (preparado como se describe en el ejemplo 2) en metanol (25 ml), con una solución de tiosemicarbazida (4 g) en agua (25 ml) y se dejó reposar durante 18 horas, para dar hidrato de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano-tiosemicarbazona (7,1 g) p.f. 166-168°C.

10. Procediendo de manera similar, se prepararon los siguientes compuestos:

(1) DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-o-metoxibencil (tiosemicarbazona), p.f. 93-97°C.

15. (2) DL-1-(2-acetil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano- (tiosemicarbazona), p.f. 100-102°C. El material amino inicial se preparó a partir de 1-(2-acetil-4-clorofenoxi)-2,3-epoxipropano, preparado in situ a partir de 3-cloro-6-hidroxiacetofenona, como se describe en el ejemplo 2.

20. (3) DL-1-(2-acetil-3,5-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-(tiosemicarbazona), p.f. 130-132°C. El material amino inicial se preparó a partir de 1-(2-acetil-3,5-dimetilfenoxi)-2,3-epoxipropano, preparado in situ a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxiacetofenona, como se describe en el ejemplo 2.

25. El producto intermedio 4-(o-metoxibencil) tiosemicarbazida para el compuesto (1) se preparó como sigue:

30. Se añadió disulfuro de carbono (28,4 g, 22,5 ml) a gotas, con agitación y enfriamiento, a una solu-



- ción de o-metoxibenzilamina (41,1 g) y amoníaco acuoso concentrado (60 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla a 30-40°C. Se añadió etanol (30 ml) y se calentó la mezcla suavemente hasta que se obtuvo una solución clara. La solución fué agitada durante 15 minutos más, se añadió una solución de cloroacetato sódico (35 g) en agua (60 ml) seguido de la adición de hidrato de hidrazina al 100% (15 g) y se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido precipitado fué filtrado, lavado con agua y recristalizado en etanol, para dar 4-(o-metoxibencil)tiosemicarbazida, p.f. 129°C.

EJEMPLO 4

- Se mezcló DL-1-(o-acetilfenoxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (10 g) en metanol (25 ml) con una solución de hidrocloreuro de semicarbazida (4,5 g) y acetato sódico (6,75 g) en agua (25 ml) y se dejó reposar durante 18 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó hasta un pH de 11 con una solución de hidróxido sódico al 50%, se extractó con cloroformo y se secó. El extracto secado fué concentrado bajo presión reducida en un aceite que fué tratado con cloruro de hidrógeno etéreo para dar dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona (7 g), p.f. 159,162°C.

Procediendo de manera similar, se prepararon los siguientes compuestos:

- (1) DL-1-(2-acetil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona, p.f. 134-135°C. El material amino inicial se preparó a par-



tir de 1-(2-acetil-4-clorofenoxi)-2,3-epoxipropano, preparado in situ a partir de 3-cloro-6-hidroxiacetofenona, como se describe en el ejemplo 2.

5. (2) DL-1-(2-acetil-3,5-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona, p.f. 121-124^oC. El material amino inicial se preparó a partir de 1-(2-acetil-3,5-dimetilfenoxi)-2,3-epoxipropano, preparado in situ a partir de 2,4-dimetil-6-hidroacetofenona, como se describe en el ejemplo 2.

10. (3) DL-1-(2-acetil-4,5-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona, p.f. 135-137^oC. El material amino inicial se preparó a partir de 1-(2-acetil-4,5-dimetilfenoxi)-2,3-epoxipropano, preparado in situ a partir de 3,4-dimetil-6-hidroxiacetofenona, como se describe en el ejemplo 2.

(4) Dihidrocioruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-fenilsemicarbazona, p.f. 98-102^oC.

20. (5) DL-1-(2-acetil-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona, p.f. 128-131^oC. La amina intermedia se preparó como se describe en el ejemplo 2.

EJEMPLO 5

25. Se mezcló DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (10 g) en metanol (10 ml) y ácido acético 2N (10 ml) con 4-etoxietil(tiosemicarbazida) (6,45 g) en ácido acético 2N (25 ml) y se dejó reposar durante 30 minutos. Luego se alcalinizó

30.



la mezcla de reacción a un pH de 11 con una solución de hidróxido sódico al 50 %, se extractó con cloroformo y se secó el extracto seco; se concentró bajo presión reducida en un aceite, que fué tratado con cloruro de hidrógeno etéreo, para dar dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-etoxietil(tiosemicarbazona) (8,4 g), p.f. 125-128°C.

El producto intermedio 4-etoxietil(tiosemicarbazida), p.f. 104-106°C, se preparó por un método análogo al de preparación de la 4-(o-metoxibencil)-tiosemicarbazida, descrito en el ejemplo 3.

Procediendo de manera similar, se prepararon las siguientes tiosemicarbazonas:

(1) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-sec-butil (tiosemicarbazona), p.f. 75-80°C.

(2) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-isobutil(tiosemicarbazona, p.f. 151-154°C.

(3) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-terc-butil (tiosemicarbazona), p.f. 152-156°C.

(4) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-o-clorofenil (tiosemicarbazona), p.f. 125°C.

EJEMPLO 6

Se mezcló DL-1-(p-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (10 g) en metanol (25 ml con una solución de 4-bencil(tiosemicarbazida) (4 g)



5. en metanol acuoso al 50% (50 ml) y se dejó reposar durante 18 horas. El precipitado sólido fué recogido y secado, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-bencil(tiosemicarbazona) (4 g), p.f. 99-100°C.

EJEMPLO 7

10. Se mezclaron y calentaron a 60°C durante 30 minutos, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (8,7 g) en metanol (15 ml) y piridina-4-carboxihidrazida (4,6) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción fué vertida en hidróxido sódico N y se extrajo continuamente con acetato etílico. El extracto fué concentrado bajo presión reducida y el aceite residual se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, para dar
15. trihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-piridina-4-carboxihidrazona (3,8 g), p.f. 148-150°C.

EJEMPLO 8

20. Se refluieron durante 3 horas DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (6,3 g), 4-(2-piridil)semicarbazida (4 g), ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y metanol (75 ml). La mezcla de reacción fué enfriada y luego vertida en hidróxido
25. sódico N y extractada con cloroformo. El extracto se concentró bajo presión reducida y el aceite residual se trató con benceno, para dar hidrato de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-(2-piridil)semicarbazona (4,5 g), p.f. 135-136°C.

EJEMPLO 9

30. Se añadió DL-1-(o-benzoilfenoxi)-2-hidroxi-



5. 3-isopropilaminopropano (9,5 g) en metanol (25 ml) a hidrocloreuro de hidroxilamina (5,3 g) y acetato sódico (6,5 g) en agua (100 ml) y se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fué vertida sobre hielo y extractada con éter dietílico. El extracto etéreo se concentró y el residuo fué tratado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C), para dar DL-1-(o-benzoilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima (2 g), p.f. 122-125°C.

La amina intermedia se preparó como sigue:

15. Se reflujo 2-(2,3-epoxipropoxi)benzofenona (40,8 g) durante 3 horas con un exceso de isopropilamina, siguiendose el curso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada. El exceso de isopropilamina fué separado en vacío y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido. La solución fué agitada 3 veces con éter dietílico y la capa acuosa se alcalinizó y extractó con éter dietílico, secándose y evaporándose el extracto para dar DL-1-(o-benzoilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.

El compuesto epóxido intermedio se obtuvo como sigue:

25. Se calentó sobre el baño de vapor de agua con agitación, durante 2,5 horas, una mezcla de 2-hidroxibenzofenona (62,7 g), epiclorhidrina (58 g), 49 ml), carbonato potásico anhidro (48 g) y dimetilformamida (100 ml) y se vertió en agua. La mezcla fué extractada 3 veces con éter dietílico y el extracto se seco y evaporó. El residuo fué destilado en vacío, para dar 2-(2,3-epoxipropoxi)benzofenona, p.e. 160 -



1968

180°C/0,05 mm.

EJEMPLO 10

Se mezclaron y calentaron a 100°C durante 30 minutos, DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (7 g) en metanol (25 ml) y 4-metil-(tiosemicarbazida (3 g) en agua (50 ml). La mezcla de reacción fué enfriada y vertida en hidróxido sódico II y extractada con cloroformo. El extracto cloroformico se concentró y el residuo se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, para dar dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-metil(tiosemicarbazona) (9,5 g), p.f. 76°C.

EJEMPLO 11

Se refluieron durante 18 horas DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (7 g) hidrato de hidrazina (25 ml) y etanol (25 ml). La mezcla de reacción fué concentrada bajo presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-hidrazona (4 g), p.f. 96-98°C.

EJEMPLO 12

Se refluó una mezcla de hidroccloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (7,2 g), bencenosulfonilhidrazina (4,3) y metanol anhidro (50 ml), hasta que la cromatografía en capa delgada mostró que se había completado la reacción. La solución de reacción fué concentrada bajo presión reducida y el residuo tratado con éter dietílico, para dar hidroccloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhi-



drazona (5,5 g), p.f. 70-75°C.

El material amino inicial se preparó como sigue:

- Se reflujo durante 3 horas una mezcla de 1-
5. -(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (15 g), isopropilamina (15 g) y etanol (25 ml). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el aceite residual se trató con cloruro de hidrógeno en éter dietílico, para dar hidrocloreto de 1-(o-acetilfenoxi)-
10. -2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (12,0 g), p.f. 147 - 149°C.

Se prepararon análogamente:

- (1) DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-toluenosulfonilhidrazona, p.f. 169-172°C.
15. (2) Hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-metoxibencenosulfonilhidrazona, p.f. 176-177°C.
- (3) Hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
20. -2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-nitrobencenosulfonilhidrazona, p.f. 176-177°C.
- (4) Hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-clorobencenosulfonilhidrazona, p.f. 181-184°C.
25. (5) Hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-m-clorobencenosulfonilhidrazona, p.f. 168-170°C.
- (6) Hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-naftaleno-1-sulfonilhidrazona, p.f. 122-125°C.
- 30.

- (7) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-naftalenc-2-sulfo-
nilhidrazona, p.f. 80-82°C.
5. (8) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-3-metilisotiazol-
-4-sulfonilhidrazona, p.f. 65-70°C.
- (9) Dihidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-4-fenoxibencenosul-
fonilhidrazona, p.f. 129-133°C (descomposición).
10. (10) DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopro-
pilaminopropano-butano-1-sulfonilhidrazona, p.f. 102-
107°C.
- (11) DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-iso-
propilaminopropano-fenilmetanosulfonilhidrazona, p.f.
15. 112-117°C.
- (12) Hidrato de hidrocloruro de DL-1-(o-ace-
tilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-dime-
tilaminobencenosulfonilhidrazona, p.f. 60-80°C.
- (13) DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-iso-
propilaminopropano-p-cianobencenosulfonilhidrazona,
20. p.f. 171-173°C.
- (14) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-o-clorobencenosul-
fonilhidrazona, p.f. 183-187°C.
25. (15) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-bromobencenosul-
fonilhidrazona, p.f. 198-201°C.
- (16) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-acetamidobenceno
30. sulfonilhidrazona, p.f. 85-87°C (descomposición).



16 MAY 1958

(17) Hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-p-hidroxibencenosulfonilhidrazona, p.f. 102-107°C.

5. El producto intermedio m-clorobencenosulfonilhidrazida para el compuesto (5) se preparó como sigue:

10. Se añadió lentamente y con agitación hidrato de hidrazina al 60 % (8,33 g) a una solución de cloruro de m-clorobencenosulfonilo (9,52 g) en benceno (25 ml) y se continuó la agitación durante otras 2,5 horas. El sólido fue filtrado y consistía en m-clorobencenosulfonilhidrazida, p.f. 60-64°C.

15. El producto intermedio p-fenoxibencenosulfonilhidrazida para el compuesto (9) se preparó como sigue:

20. Se añadió hidrato de hidrazina al 100 % (3 ml) a gotas, con agitación y enfriamiento, a una solución de cloruro de p-fenoxibencenosulfonilo (5,3 g) en etanol anhidro (10 ml). Se continuó la agitación durante otras 3 horas, se agregó agua y se filtró al sólido y se recristalizó en etanol, para dar p-fenoxibencenosulfonilhidrazida, p.f. 137,5-139,5°C.

25. El producto intermedio p-dimetilaminobencenosulfonilhidrazida para el compuesto (12) se preparó como sigue:

30. Se añadió lentamente, con enfriamiento, hidrato de hidrazina al 100 % (5 ml) a una solución de p-dimetilaminobencenosulfonato metílico (1,33 g) en benceno seco (10 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 días, se añadió suficiente ne



16 MAY. 1968

- tanol seco para dar una solución clara, se reflujo la mezcla durante 3 horas y se evaporó el disolvente en vacío. Se añadió agua al residuo y se evaporó de nuevo la mezcla en vacío. El residuo fue triturado con éter dietílico y etanol, para dar un sólido, que fue recristalizado en etanol, para dar hidrato de p-dimetilaminobencenosulfonilhidrazida, p.f. 230°C.
- 5.

- El producto intermedio o-clorobencenosulfonilhidrazida para el compuesto (14) se preparó como sigue:
- 10.

- Se añadió cloruro de o-clorobencenosulfonilo disuelto en un volumen igual de metanol, a gotas y con agitación, a un exceso de hidrato de hidrazina, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 20°C. La adición del agua y el enfriamiento en hielo dieron un sólido que fue recristalizado en etanol, para dar o-clorobencenosulfonilhidrazida, p.f. 101-103°C.
- 15.

EJEMPLO 13

20. Se reflujo durante 6 horas una mezcla de hidrocloreuro de DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (6,6 g) y bencenosulfonilhidrazida (3,44 g) en metanol anhidro (100 ml). La mezcla de reacción fue tratada con carbón vegetal, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo se trató con éter dietílico para dar hidrocloreuro de DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona (8,5 g), p.f. 85-90°C.
- 25.
30. El material amino inicial se preparó como



sigue:

- Se añadió 5-cloro-2-hidroxi-propiofenona (122 g) a metóxido sódico en metanol [preparado a partir de sodio (15,5 g) y metanol anhidro (1000 ml)] y se concentró la mezcla hasta sequedad para dar la sal sódica del fenol. La sal sódica se añadió durante una hora a una mezcla refluente de epiclorohidrina (150 ml) y metanol anhidro (150 ml) y el reflujo se mantuvo durante otras tres horas. La mezcla de reacción se concentró y luego se vertió sobre agua para dar un sólido que fue disuelto en acetato etílico y secado (SO_4Mg). Su concentración bajo presión reducida dio 1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2,3-epoxipropano (122 g), p.f. 54°C .
5. Se reflujo durante 24 horas una mezcla de 1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2,3-epoxipropano (48 g), isopropilamina (100 ml) y metanol (100 ml). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo se trató con ácido clorhídrico 2N (500 ml) y acetato etílico. El extracto ácido se alcalinizó a pH de 11 con una solución de hidróxido sódico al 50%, con enfriamiento, para dar DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (31 g), p.f. $76-81^\circ\text{C}$. El hidrocloreuro se preparó mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter dietílico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 14

- Se reflujo durante 6 horas una mezcla de hidrocloreuro de DL-1-(2-acetil-4,6-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (9,0 g), bencenosulfonilhidrazida (4,34 g) y metanol anhidro (100 ml).
- 30.



La solución de reacción fué concentrada bajo presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico para dar hidrocloreto de DL-1-(2-acetil-4,6-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona (11,7 g), p.f. 105-106°.

5.

El material amino inicial se preparó como sigue:

Se calentó en una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas a 100°C, una mezcla de 3,5-dicloro-2-hidroxiacetofenona (110 g), carbonato potásico anhidro (37,4 g), apiclorhidrina (200 g) y dimetilformamida anhidra (500 ml). Luego se enfrió la mezcla de reacción, se vertió sobre agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto fué secado (50₄ Mg) se sometió a destilación fraccionada, para dar 1-(2-acetil-4,6-diclorofenoxi)-2,3-epoxipropano (110 g), p.e. 140 - 150°C.

10.

15.

Se reflujo durante 7 días una mezcla del anterior epóxido (32 g), isopropilamina (100 ml) y etanol anhidro (50 ml). La solución de reacción fué concentrada bajo presión reducida y luego se vertió sobre ácido clorhídrico 2N (50 ml) y acetato etílico (250 ml). El extracto ácido se alcalinizó a pH de 11 con solución de hidróxido sódico al 50 % y se extrajo con éter dietílico. El extracto fué secado (50₄ Mg) concentrado y cristalizado el residuo en petróleo ligero (p.e. 60-80°C), para dar DL -1- (2-acetil-4,6-diclorofeno)- 2 - hidroxi-3-isopropilaminopropano (9,8 g), p.f. 74-75°C. El hidrocloreto se preparó mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno y éter

20.

25.

30.



dietílico.

Se preparó análogamente lo siguiente:

5. (1) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 200-202^oC.

El material amino inicial se preparó como se describe en el ejemplo 2.

10. (2) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 2008-209^o.

El material amino inicial se preparó como se describe en el ejemplo 2.

15. (3) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-4,6-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-naftaleno-2-sulfonilhidrazona, p.f. 162-164^oC.

El material amino inicial se preparó como se describe anteriormente.

20. (4) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-4,6-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-naftaleno-1-sulfonilhidrazona, p.f. 172^oC.

El material amino inicial se preparó como se describe anteriormente.

25. (5) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-5-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 185-188^oC.

El material amino inicial se preparó como se describe en el ejemplo 2.

30. (6) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-4-fenilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 205-207^oC.



16 MAY 1968

El material amino inicial se preparó como se describe en el ejemplo 2.

5. (7) Hidrocloruro de DL-1-(2-acetil-4,5-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 220-222°C.

El material amino inicial se preparó como se describe en el ejemplo 2.

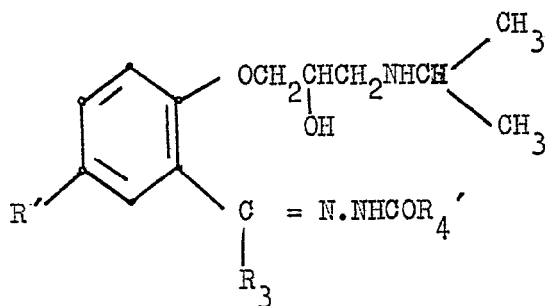
EJEMPLO 15

10. Se reflujo una mezcla de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (21,6 g), piridina-4-carboxihidrazida (10,27 g) y metanol anhidro (500 ml), hasta que la cromatografía de capa delgada mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción fué concentrada bajo presión reducida y
15. el residuo se trató con éter dietílico, para dar hidrocloruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-piridina-4-carboxihidrazona (28,0 g), p.f. 219-222°C.

20. Los compuestos de la fórmula especificada más adelante en la siguiente tabla, se prepararon de manera similar. Las bases libres se obtuvieron tratando los hidrocloruros con solución acuosa de hidróxido sódico, los dihidrocloruros y trihidrocloruros se prepararon tratando el monohidrocloruro o la base libre
25. con cloruro de hidrógeno en éter dietílico y el acetato y el oxalato se prepararon tratando la base libre con ácido acético u oxálico en metanol.






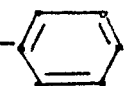
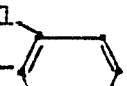
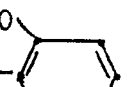



5.

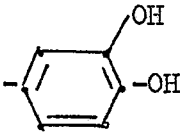
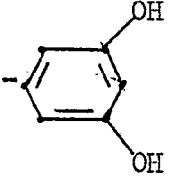
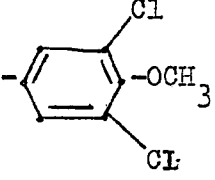
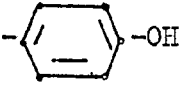
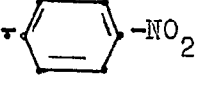
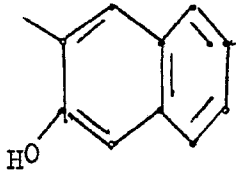


Compuesto	R'	R ₃ '	R ₄ '	p.f. (°C.)	Observaciones
(1)	H	CH ₃	CH ₃	183-186	monohidrocioruro
(2)	H	CH ₃		70-75	dihidrocioruro semihidratado
(3)	H	CH ₃		105-110	monohidrocioruro
(4)	H	CH ₃		150-155	monohidrocioruro
(5)	H	CH ₃		126-128	monohidrocioruro
(6)	H	CH ₃		95	monohidrocioruro
(7)	H	CH ₃		191-192	dihidrocioruro



Compuesto .	R'	R ₃ '	R ₄ '	p.f. (°C).	Observaciones
(8)	H	CH ₃	 -OH	219-222	dihidrocloruro
(9)	H	CH ₃	 -NH ₂	115 (descom- posición)	trihidrocloruro semihidratado
(10)	H	CH ₃	 -SO ₂ NH ₂	126	monohidrocloruro
(11)	H	CH ₃	 -NO ₂	118-120	monohidrocloruro
(12)	H	CH ₃	 -NHCOCH ₃	193-196	dihidrocloruro hidratado
(13)	H	CH ₃	 -NHSO ₂ CH ₃	191-195	dihidrocloruro semidratado
(14)	H	CH ₃	 -Cl	137-139	monohidrocloruro
(15)	H	CH ₃	 -OH	135	monohidrocloruro
(16)	H	CH ₃	 -OH	94-96	monohidrocloruro




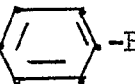
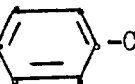
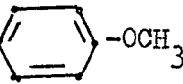
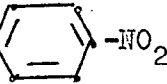
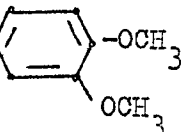


Compuesto	R'	R ₃ '	R ₄ '	p.f. (°C)	Observaciones
(17)	H	CH ₃		110-115	monohidrocloruro
(18)	H	CH ₃		197-200	dihidrocloruro semihidratado
(19)	H	CH ₃		194-195	monohidrocloruro
(20)	Cl	CH ₃		170-173	acetato
(21)	CH ₃ O	CH ₃		161-163	base libre
(22)	H	CH ₃	α-naftilo	214-215	monohidrocloruro
(23)	H	CH ₃		135-137	monohidrocloruro



Compuesto U	R'	R ₃ '	R ₄ '	p.f. (°C)	Observaciones
(24)	H	CH ₃		224-226	monohidrocloruro
(25)	H	CH ₃		198-199	monohidrocloruro
(26)	H	CH ₃		131-133	monohidrocloruro (semihidratado)
(27)	H	CH ₃		85	monohidrocloruro semihidratado)
(28)	H	CH ₃		73(descom posición)	monohidrocloruro
(29)	H	CH ₂ Ph		132-133	monohidrocloruro
(30)	H	CH ₂ CH ₂ Ph		155-158	monohidrocloruro



Compuesto	R'	R ₃ '	R ₄ '	p.f. (°C)	Observaciones
(31)	H	CH ₃	-CH ₂ - 	118-122	monohidrocloruro (<u>cis</u> -isómero)
(32)	H	CH ₃	-CH ₂ - 	177-180	monohidrocloruro (<u>trans</u> -isómero)
(33)	H	CH ₃	-CH ₂ O- 	142-145	oxalato
(34)	H	CH ₃	-CH ₂ -  -Br	205-207	monohidrocloruro
(35)	H	CH ₃	-CH ₂ -  -Cl	203-206	monohidrocloruro
(36)	H	CH ₃	-CH ₂ -  -OCH ₃	172-173,5	monohidrocloruro
(37)	H	CH ₃	-CH ₂ -  -NO ₂	210-213	monohidrocloruro
(38)	H	CH ₃	-CH ₂ -  -OCH ₃ OCH ₃	39 (descomposición)	monohidrocloruro



Compuesto	R'	R ₃ '	R ₄ '	p.f. (°C)	Observaciones
(39)	H	CH ₃		124-126	base libre
(40)	H	CH ₃		230-233 (descomposición)	monohidrocloruro monohidratado

15. El producto intermedio 3,5-dihidroxibenzo-hidrazida para el compuesto (18) se preparó como sigue:

20. Se reflujo 5 horas una mezcla de 3,5-dihidroxibenzoato metílico (25 g), hidrato de hidrazina al 100 % (50 ml) y etanol seco (100 ml) y se evaporaron los disolventes. El residuo se disolvió en agua y llevo a pH de 7 con ácido clorhídrico 2N. La 3,5-dihidroxibenzohidrazida precipitada, p.f. 265-266°C (descomposición), se filtró y secó.

25. El producto intermedio 3,5-dicloro-4-metoxibenzohidrazida para el compuesto (19) se preparó como sigue:

30. Se reflujo durante 1 hora una mezcla de 3,5-dicloro-4-metoxibenzoato metílico (4,7 g) hidrato de hidrazina al 100 % (3,0 ml) y etanol (20 ml) y

se enfrió. El sólido fué filtrado y recristalizado en un gran volumen de etanol, para dar 3,5-dicloro-4-metoxibenzohidrazida, p.f. 214-215°C.

5. Las aminas intermedias para los compuestos 20, 21, 29 y 30 se prepararon como se describe en el ejemplo 2.

La o-clorofenilacetohidrazida, producto intermedio, para el compuesto (39) se preparó como sigue:

10. Se reflujo durante 5 horas una mezcla de o-clorofenilacetato metílico (31,6 g), hidrato de hidrazida al 100 % (44 ml) y etanol seco (88 ml) y se enfrió la mezcla a 0°C. El sólido fué filtrado y recristalizado en etanol, para dar o-clorofenilacetohidrazida, p.f. 153-155,5°C.

EJEMPLO 16

20. Se reflujo durante 12 horas una solución de DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propano (10 g) en etanol (150 ml), con una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (5 g) en agua (100 ml) que contenía suficiente acetato sódico para poner la solución en un pH de 6. Se evaporó el etanol y el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato etílico. El extracto fué secado (SO₄Mg) y evaporado y el aceite residual se disolvió en éter dietílico. Se pasó cloruro de hidrógeno seco a la solución, para dar un precipitado de hidrato de hidrocloreuro de DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamina)propano-oxima (2,3g), p.f. 65°C (descomposición)
- 25.
- 30.



El material amino inicial se preparo como sigue:

5. Se reflujo durante 24 horas una mezcla de 1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2,3-epoxipropano (48 g), preparado como se describe en el ejemplo 13, 3-amino-1-fenilbutano (30 g) y metanol anhidro (150 ml). El metanol fue evaporado y el residuo se calentó a 120°C durante 12 horas y luego a 150°C durante 3 horas. El producto fue enfriado, tratado con petróleo ligero (p.e. 60-80°C) que contenía trazas de acetato etílico y se mantuvo la mezcla a 0°C durante toda la noche. El sólido que se formó fue filtrado y lavado con un pequeño volumen de éter dietílico, para dar DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propano (11,5 g), p.f. 81-85°C.

15. EJEMPLO 17

20. Se reflujo durante 6 horas una mezcla de DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propano (1,9 g; preparado como se describe en el ejemplo 16), hidrocioruro de bencenosulfonilhidrazida (1,05 g) y metanol anhidro (100 ml). La solución fue evaporado en vacío y el residuo se evaporó también en vacío después de la adición de varias porciones sucesivas de benceno. Se trató el residuo con éter dietílico que contenía trazas de etanol y se mantuvo a 0°C durante toda la noche, para dar hidrocioruro de DL-1-(4-cloro-2-propionilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propano-bencenosulfonilhidrazona (2 g), p.f. 114-117°C.

30. EJEMPLO 18



5. Se disolvió en una mezcla de etanol (10 ml) y ácido nítrico concentrado (10 ml), DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (4,5 g), preparado como se describe en el ejemplo 2. A esta solución, se añadió lentamente bicarbonato de aminoguanidina (4,5 g) y se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido amarillo precipitado fué filtrado y recristalizado en ácido nítrico 2N, para dar trinitrato de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-guanilhidrazona (1 g) p.f. 180-181^oC.

EJEMPLO 19

15. Se disolvió DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropano (2,9 g) en cloroformo (25 ml). Se enfrió la solución en hielo - agua, se pasó cloruro de hidrógeno seco durante 20 minutos y se evaporó el cloroformo. El residuo fué tratado con éter dietílico, para dar hidrocloreuro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropano, p.f. 153-154^oC. Este se disolvió en etanol anhidro (40 ml), se añadió bencenosulfonidrazida (1,72 g) y se refluxó la mezcla durante 7,5 horas, dejándose a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido blanco que se separó fué filtrado, lavado con éter dietílico anhidro y secado en vacío sobre anhídrido fosfórico, para dar hidrocloreuro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropano-bencenosulfonilhidrazona (4,35 g), p.f. 194,5-197^oC (descomposición).
- 20.
- 25.
30. El material amino inicial se preparó como



sigue:

5. Se reflujo durante 2 días una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (10 g), ciclohexilamina (10 ml) y etanol anhidro (35 ml). El disolvente fué separado en vacío y el residuo se trató con éter dietílico, para dar DL-1-(O-acetilfenoxi)-3-ciclohexilamino-2-hidroxi-2-propano (8,0 g) p.f. 88,5°C.

EJEMPLO 20

10. Se reflujo durante 2,5 horas una mezcla de hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-bencilamino-2-hidroxi-2-propano (6,18 g), bencenosulfonilhidrazida (2,44 g) y metanol anhidro (35 ml). El disolvente fué evaporado y el residuo también se evaporó después de la adición de varias porciones sucesivas de benceno. El residuo fué tratado con éter dietílico y luego varias veces con acetato etílico hirviendo, para dar hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-3-bencilamino-2-hidroxi-2-propano-bencenosulfonilhidrazona (2,73 g), p.f. 175-178°C.

20. El material inicial amino se preparó como sigue:

25. Se dejó reposar a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (10 g), bencilamina (35 ml) y metanol anhidro (35 ml). El metanol y el exceso de bencilamina se separaron en vacío y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico 2N y se extrajo 5 veces con cloroformo. Los extractos combinados fueron lavados con un poco de agua, seca-

30.



- dos (SO_4Mg) y evaporados. El residuo se lavó varias veces con acetato etílico hirviente y luego con petróleo ligero (p.e. $40-60^\circ\text{C}$) para dar hidrocloreuro de DL-1-(p-acetilfenoxi)-3-bencilamino-2-hidroxiopropano (11,1 g), p.f. $140-144^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 21

- Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (19,2 g) hidrocloreuro de semicarbazida (11,16 g), acetato sódico anhidro (16,4 g) y dimetilformamida anhidra (75 ml). El disolvente fué evaporado en vacío y el residuo se trató con agua y se extrajo a veces con cloroformo. Los extractos combinados fueron secados (SO_4Mg) y evaporados. El aceite resultante (24,9 g) fué refluído con isopropilamina (100 ml) y etanol anhidro (100 ml) durante 4 horas. La evaporación en vacío produjo un aceite, que al tratarse con éter dietílico e isopropanol, dió hidrocloreuro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona (3 g), p.f. 194°C . El filtrado fué evaporado en vacío y el aceite resultante se disolvió en una pequeña cantidad de etanol anhidro. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico anhidro, para dar otra cantidad (12,3g) del anterior hidrocloreuro de semicarbazona, p.f. $188-190^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 22

- Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (1,92g), bencenosulfonilhidrazida



- (1,72 g) y etanol anhidro (40 ml). A esta mezcla se añadió luego isopropilamina (40 ml) con enfriamiento, dejándose reposar la mezcla a temperatura ambiente durante otras 24 horas. La evaporación en vacío produjo un aceite, que fué azeotrópicamente evaporado con benceno. El residuo se trituró con éter dietílico anhidro y el sólido resultante se purificó mediante ebullición con benceno, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxí-3-isopropilaminopropano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 161-162°C.

EJEMPLO 23

- Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (1,92 g) y p-clorobencenosulfonilhidrazida (2,06 en etanol anhidro (40 ml). A esta mezcla se añadió luego isopropilamina (40 ml) con enfriamiento, dejándose la mezcla a temperatura ambiente durante otras 24 horas y evaporándose en vacío. El residuo fué azeotropicamente concentrado con benceno, para separar cualquier etanol o agua. Tras reposar, la solución bencénica depositó un sólido, que fué recristalizado en etanol, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxí-3-isopropilaminopropano-p-clorobencenosulfonilhidrazona, p.f. 161-162°C.

EJEMPLO 24

- Se refluyó durante 5 horas una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (9,6 g), hidrocioruro de senicarbazida (5,58 g) y etanol seco (100 ml.) La evaporación produjo un aceite, que fué refluído con isopropilamina (50 ml) y etanol seco (100 ml)



5. durante 6 horas. La solución fué evaporada en vacío y el residuo se evaporó dos veces con benceno. Se recristalizó el residuo en éter dietílico que contenía una pequeña cantidad de isopropanol, para dar hidrocloreto de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona, p.f. 194-196°C.

EJEMPLO 25

10. Se refluó durante 2 horas una mezcla de di-p-toluoltartrato de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(N-isopropilmetilamino) propano (1,3 g), bencenosulfonilhidrazida (0,34 g) y etanol seco. Tras la evaporación, seguida de evaporación con benceno, el residuo fué triturado con éter dietílico, para dar di-p-toluoltartrato de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(N-isopropilmetilamino)propano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 60°C (descomposición).

15. El producto intermedio di-p-toluoltartrato de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(N-isopropilamino)propano, se preparó como sigue:

20. Se refluó una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (60 g) y N-isopropilmetilamina (20 g) hasta que la cromatografía en capa delgada mostró que se había completado la reacción, disolviéndose seguidamente en cloroformo. La solución fué tratada con un exceso de cloruro de hidrógeno seco, se trató el precipitado con hidróxido sódico 2N y se extractó la mezcla cuatro veces con éter dietílico. Los extractos combinados fueron secados y tratados con una solución de ácido di-p-toluoltartárico (17,3 g) en éter dietílico. El di-p-toluoltartrato de DL-1-(o-acetilfe-

25.

30.



noxi)-2-hidroxi-3-(N-isopropilmetilamino)propano fué filtrado.

EJEMPLO 26

5. Se reflujo durante 8 horas una mezcla de hidrocioruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-feniletilamino)propano (5,25 g), bencenosulfonilhidrazida (2,58 g) y metanol seco (100 ml). La solución fué evaporada y el residuo triturado con éter dietílico seco. El sólido así obtenido se disolvió en metanol seco y se pasó cloruro de hidrógeno seco a la solución. Se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con éter dietílico. El sólido fué suspendido en acetato etílico y la mezcla agitada con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica fué secada y evaporada y el residuo cristalizó lentamente, para dar DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-feniletilamino)propano-bencenosulfonilhidrazona, p.f. 101-105°C (descomposición).

10. El producto intermedio hidrocioruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-feniletilamino)propano, se preparó como sigue:

15. Se reflujo durante 36 horas, una mezcla de 1-(o-acetilfenoxi)-2,3-epoxipropano (17,3 g), 1-feniletilamina (10,9 g) y metanol seco (150 ml) y se evaporó la solución. El residuo se disolvió en éter dietílico y se extractó con ácido clorhídrico 2 N. La capa acuosa fué alcalinizada y extractada con cloroformo. El extracto se secó y evaporó y el residuo se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. La solución obtenida fué recristalizada en

16 MAY. 1968

isopropanol, para dar hidrocioruro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1-feniletilamino)propano, p.f. 136-138°C.

5. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden por lo menos uno de los derivados bencénicos de fórmula general I ó sales de adición de ácido atóxicas de los mismos, en asociación con un vehículo o revestimiento farmacéuticamente aceptable. En la práctica clínica, los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral o parentéricamente.
- 10.

15. Las composiciones sólidas para su administración oral incluyen tabletas comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales composiciones sólidas, se mezclan uno o más de los compuestos activos con, por lo menos, un diluyente inerte, tal como almidón, sacarosa o lactosa. Las composiciones pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo agentes lubricantes, tales como estearato magnésico.

20. Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en el arte, tales como agua y parafina líquida. Además de los diluyentes inertes, tales composiciones pueden comprender también coadyuvantes, tales como agentes humectantes y de suspensión, así como agentes edulcorantes, aromatizantes, perfumantes y preservadores. Las composiciones según la invención para administración oral comprenden también cápsulas de ma-
- 25.
- 30.



terial absorbible, tal como gelatina, que contienen una o más de las sustancias activas, con o sin la adición de diluyentes o excipientes.

- Preparaciones de acuerdo con la invención
5. para administración parentérica incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones orgánicas, acuoso-orgánicas y acuosas estériles. Ejemplos de disolventes orgánicos o medios de suspensión, son el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como
10. aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato etílico. Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes estabilizadores, preservadores, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden esterilizarse, por ejemplo,
15. mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mediante incorporación, en las composiciones, de agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. También pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse
20. en agua estéril o en algún otro medio estéril e inyectable, inmediatamente antes de su uso.

- El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención puede variarse, siendo necesario que constituye una proporción tal que se obtenga una adecuada dosis. Evidentemente, pueden administrarse diversas formas de dosificación unitaria
25. aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada depende del deseado efecto terapéutico, la vía de administración y la duración del tratamiento. En los
30. adultos, las dosis son generalmente de 1 a 10 mg/kg.



de peso del cuerpo, por día, en una administración oral.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas según la invención.

5.

EJEMPLO 27

Se preparan tabletas de fórmula:

	DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-oxima)	20 mg.
	Lactona	49,5 mg.
10.	Almidón	20 mg.
	Dextrina	20 mg.
	Estearato magnésico	0,5 mg.

mezclando íntimamente la amina, lactosa, almidón, y dextrina y pasando la mezcla a través de una criba standar británica de 60 mallas. Después de la adición del estearato magnésico, se granula la mezcla en un tamaño adecuado y se comprimen los gránulos para formar tabletas.

15.

EJEMPLO 28

20.

Se preparó una solución inyectable de la siguiente composición:

	Dihidrocloreuro de DL-1-(o-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano-semicarbazona	2,5 g
25.	Agua destilada	Hasta 100 ml.

disolviendo el hidrocloreuro amino en el agua destilada. La solución fué filtrada e introducida en ampollas, que fueron esterilizadas en un autoclave.

N O T A

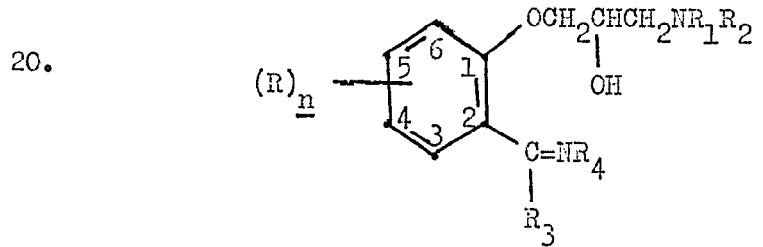
30.

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 fechas y números siguientes: 16 de mayo de 1967, nº 22735/67; y 22 de diciembre de 1967, nº 58516/67, 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 Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES CARDIOVASCULARES", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento de preparación de composiciones cardiovasculares, caracterizado porque se mezcla al menos un compuesto de fórmula general:



- en la que R representa un átomo de halógeno, un radical nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, arilo, alcanoilamino, alcanosulfonilamino, alquilo, alquiloilo; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo; R₂ representa un radical alquenilo, cicloalquilo, aralquilo, alquiloalquilo, alquilo, alquilo sustituido, por uno o varios átomos de halógeno o un



- radical hidroxilo; R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alquenilo, alquiloxialquilo, arilo, arilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno o radicales alquilo, alquiloxilo o ciano; aralquilo, aralquilo cuyo radical arilo está sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales alquilo, alquiloxilo o ciano; un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros enlazados por un átomo de carbono al átomo de carbono fijado al grupo fenilo; R_4 representa un radical alquilo, arilo, aralquilo; un grupo OR_5 , en el que R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, arilo, aralquilo; un grupo NHR_6 , en el que R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, arilo, aralquilo o un radical acilo carboxílico o sulfónico derivado de un ácido alifático, aralifático, arilcarboxílico o sulfónico, de un ácido arilcarboxílico o sulfónico, cuyo radical arilo está sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales alquilo, arilo, ariloxilo, hidroxilo, nitró, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, alcanosulfamido, sulfamoilo, monoalquilsulfamoilo, dialquilsulfamoilo, ciano, carboxilo, alquiloxicarbonilo, de un ácido heterocíclico carboxílico o sulfónico en el que el grupo heterocíclico es de 5 ó 6 miembros y el grupo carbonilo o sulfonilo está ligado a un átomo de carbono del heterociclo; un grupo $NH C(=Z) NHR_7$, en el que Z representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo NH , y R_7 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, hidroxialquilo, alquiloxialquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo de 5 o 6 miembros enlazados al átomo de carbono; n es un número entero de 0 a 4 inclusive,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

16 MAY 1968



con por lo menos un diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 2.- Procedimiento de preparación de composiciones cardiovasculares, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

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

Madrid, 16 MAY. 1968

MAY & BAKER LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
F. Firmado: F. Hernández Rula

