



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>D</u>

PIC.154 (PC.5271)-A

A 61
K

389210

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FENOXI-AMINAS ORTO-SUSTITUIDAS.

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en calle 15½, Avenida Santa Isabel, Colon, Panamá.

La presente invención se relaciona con la preparación de compuestos que poseen actividad anti-histamínica , y, en particular, se relaciona con la producción de una nueva clase de fenoxi-aminas orto-sustituidas que tienen la propiedad de bloquear las accio-

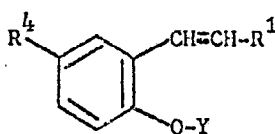
5.



- nes de histamina en los denominados puntos receptores, "H₂", por ejemplo, aquellos que influncian la secreción de ácidos gástricos, pero que tienen poca o ninguna capacidad para bloquear las acciones de histamina en los denominados puntos receptores "H₁", por ejemplo aquellos que influncian la constricción bronquial.

Los nuevos compuestos tienen la fórmula general:

mula general:



(I)

10. en la que R¹ representa un radical hidrocarburo saturado, alifático, alicíclico, que contiene como mínimo 5 átomos de carbono y, con preferencia, de 5 a 8 átomos de carbono; Y representa o bien (A) un grupo aminoalquilo de fórmula -Alk-NR²R³, en la que R² y R³ representan cada una un grupo alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo heterocíclico saturado y 'Alk' representa un grupo hidrocarburo saturado, alifático, que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, estando situadas las valencias libres en átomos de carbono diferentes; o bien (B) un grupo amino-cíclico de fórmula -C_nH_{2n}-CH₂Z, en la que n es 0 a 3 y Z es un grupo divalente que completa un anillo heterocíclico saturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno y al menos 4 átomos de carbono, estando separados cualesquiera de dichos átomos de nitrógeno del átomo de oxígeno, al cual está unido el grupo amino-cíclico, mediante una cadena de 2



a 4 átomos de carbono; y R^4 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior; y las sales de adición de ácido de tales compuestos, farmacéuticamente aceptables.

5. En esta Memoria, el término "inferior" aplicado a un grupo sustituyente, quiere dar a entender que dicho grupo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el término "halógeno" significa fluor, cloro, bromo o yodo.

10. En la fórmula general anterior, R^1 puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, o puede ser o contener un grupo cíclico. Por ejemplo, R^1 puede ser un grupo pentilo, hexilo, heptilo, u octilo, de cadena recta o ramificada, o un grupo ciclohexilo, ciclohexil-metilo o cicloheptilo. Con preferencia, R^1 es un grupo n-pentilo, n-hexilo o ciclohexilo.

15. R^2 y R^3 pueden ser cada una, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno pueden formar, por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, azepino o diazepino. Cuando R^2 y R^3 forman con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico saturado que contiene un átomo de nitrógeno adicional, entonces dicho átomo adicional porta preferiblemente un grupo alquilo inferior o bencilo como sustituyente.

20. Cuando Y es un grupo $-Alk-NR^2R^3$, $-Alk-$ puede ser, por ejemplo, un grupo etileno, propileno, etileno sustituido con etilo, etileno sustituido con dimetilo, trimetileno o tetrametileno.

25. Cuando Y es un grupo $-C_nH_{2n}-\text{CH} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} Z$,
30. $-C_nH_{2n}-$ puede ser, por ejemplo un grupo metileno, etili-



deno, etileno, propileno o trimetileno, y el anillo heterocíclico completado por Z puede ser, por ejemplo, un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, azepina, o diazepina, con la condición de que cualquier átomo de nitrógeno del anillo esté separado por al menos 2 átomos de carbono del átomo de oxígeno al cual está unido el grupo.

5. De este modo, $-C_nH_{2n}-CH-Z$ puede ser por ejemplo, un grupo 3-pirrolidinilo o 3- ó 4-piperidinilo, un grupo 2- ó 3-pirrolidinilmetilo ó 2-, 3- ó 4-piperidinilmetilo, un grupo 2-(2- ó 3-pirrolidinil)etilo ó 2-(2- ó 3-piperidinil)etilo, ó un grupo 3-(2-pirrolidinil)propilo ó 3-(2-piperidinil)propilo. Cualquier átomo de nitrógeno presente en Z está sustituido preferiblemente con un grupo alquilo inferior o bencilo, mientras que cualquier átomo de carbono presente en Z puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior.

10. Las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables de los compuestos, pueden prepararse a partir de ácidos que formen sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables tales como hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato, y p-toluenosulfonato.

15. Las sales de los compuestos particularmente preferidas, y que son convenientes ya que son solubles en disolventes comunes, son las sales de adición formadas con ácidos policarboxílicos, por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, maléico, fumárico y oxálico.

20. 25. 30.

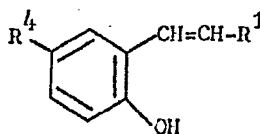
389210



- Los compuestos pueden administrarse por sí solos, pero en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración proyectada y en relación con la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse oralmente en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón de lactosa, o en cápsulas bien solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes sazonantes o colorantes. Los compuestos pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral, dichos compuestos se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer isotónica la solución.
- 5.
 - 10.
 - 15.

Los compuestos pueden prepararse de la siguiente forma:

- (1) Partiendo del fenol orto-sustituido apropiado de fórmula:



----- (II)

20.

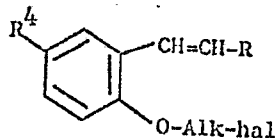
mediante (a) reacción con un compuesto de metal alcalino en un disolvente inerte, para formar el fenato de metal alcalino y, a continuación, con el hauro apropiado, de fórmula: hal-Alk-NR²R³ ó hal-C_nH_{2n}-CH Z en donde "hal" representa un átomo de halógeno, para producir directamente el producto deseado;

25.



ó (b) mediante reacción con un compuesto de fórmula: hal-Alk-Q, en la que Q es halógeno o un grupo arilsulfoniloxi, para formar un compuesto de fórmula:

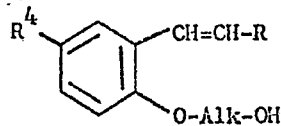
5.



en cual se hace reaccionar entonces con la amina secundaria apropiada HNR²R³;

10.

ó (c) mediante reacción con halo-alcohol de fórmula: hal-Alk-OH bajo condiciones similares a las empleadas en (b), para formar un compuesto de fórmula:



15.

el cual se convierte al haluro, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de tionilo, y se hace reaccionar entonces con la amina secundaria apropiada de forma similar a la indicada en (b).

20.

En el método 1 (a), el disolvente inerte puede ser, por ejemplo, tolueno, o dimetilformamida. La formación del fenato puede realizarse mediante la adición cuidadosa de hidruro sódico a la solución del fenol y calentando a continuación. Alternativamente, el fenato de metal alcalino puede producirse en un disolvente inerte



te, por ejemplo, metil-iso-butilcetona, en presencia de una base de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico. La reacción con el haluro, (por ejemplo el cloruro) puede realizarse a la temperatura de reflujo.

5.

En los métodos 1 (b) y 1 (c) la reacción del fenol con el compuesto hal-Alk-Q o con el haloalcanol (por ejemplo, bromo-alcanol) puede efectuarse bajo reflujo en un disolvente inerte, por ejemplo, metanol o etanol, en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido potásico o etóxido sódico. La reacción ulterior con la

10.

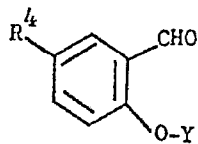
amina secundaria puede realizarse en cualquier disolvente inerte adecuado, por ejemplo etanol, bajo condiciones de reflujo, o en una bomba cerrada a una temperatura elevada.

15.

15.

(2)

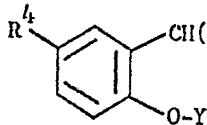
Sin embargo, de acuerdo con esta invención, los compuestos se preparan a partir de un derivado de salicilaldehído de fórmula:



----- (III)

mediante una reacción de tipo Grignard con magnesio o litio, y con un haluro de fórmula: hal-CH₂-R¹ para formar el carbinol de fórmula:

20.



----- (IVA)

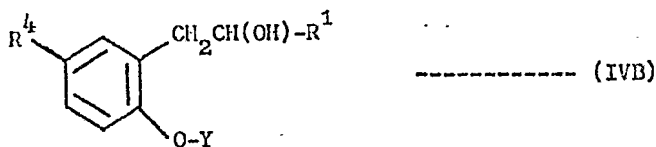


y el carbinol resultante se deshidrata, o bien se halogena y luego se deshidrohalogena, para producir el compuesto deseado.

Alternativamente, el carbinol de fórmula

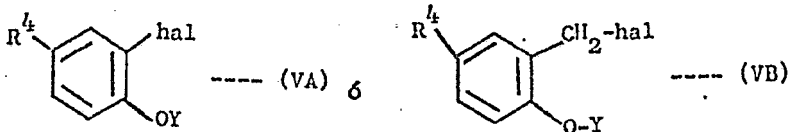
5.

(IVA) o de fórmula:



puede formarse mediante una reacción de tipo Grignard similar (b) o (c) de un aldehído de fórmula R^1-CH_2CHO ó R^1-CHO con magnesio o litio y un compuesto de fórmula:

10.



respectivamente, y el carbinol resultante se deshidrata, o bien se halogena y entonces se deshidrohalogena, como antes, para producir el compuesto deseado.

15.

En este método, utilizando magnesio,

el reactivo de Grignard se prepara en la forma usual a partir de magnesio y el haluro apropiado, en un disolvente adecuado, por ejemplo, dietiléter, y se añade entonces lentamente, en el mismo disolvente, el aldehído apropiado, a la solución enfriada del reactivo de Grignard. La mezcla se calienta entonces para completar la reacción y el complejo de magnesio se descompone con ácido a 0° apro

20.



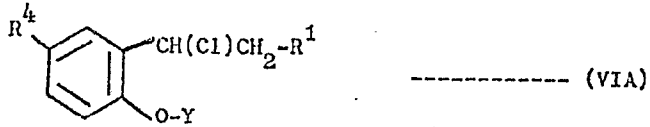
ximadamente.

La reacción de deshidratación puede efectuarse calentando el carbinol de fórmula (IVA) o de fórmula (IVB), en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

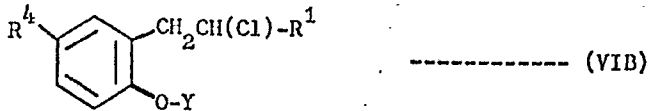
5.

La reacción de halogenación puede realizarse, por ejemplo, con cloruro de tionilo, de modo que el carbinol de fórmula (IVA) se convierta a un compuesto clorado de fórmula:

10.



o se convierta el carbinol de fórmula (IVB) en un compuesto clorado de fórmula:



15.

La ulterior etapa de deshidrohalogenación puede realizarse entonces simplemente calentando el haluro correspondiente en presencia de un ácido, si es necesario.

20.

En el método que emplea litio, se añade una mezcla del aldehído y haluro apropiados a una suspensión agitada de litio en un disolvente inerte seco, por ejemplo, tetrahidrofurano, con enfriamiento de modo que la temperatura de la mezcla no sea superior a 40° apro,

389210

13 MAR. 1927



ximadamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante varias horas después de la adición y entonces se hidroliza mediante adición cuidadosa de agua, extractándose con un disolvente adecuado, por ejemplo, dietiléter.

5. El producto bruto, un aceite, se obtiene tras la evaporación de la solución orgánica, y se somete a una destilación a presión reducida, tras lo cual se aísla el producto de carbinol puro.

10. La ulterior deshidratación o halogenación y deshidrohalogenación, como se ha indicado anteriormente, convierte el carbinol al producto de etileno sustituido deseado.

15. En cada uno de los métodos anteriores, el producto puede obtenerse como la base libre mediante precipitación o mediante separación del disolvente a presión reducida, y purificarse mediante adición de agua (casi básica, si es necesario, para evitar la precipitación) extracción en éter, secado, filtración y evaporación a presión reducida.

20. Las sales de adición de ácido pueden obtenerse del modo usual mediante la adición del ácido apropiado en un disolvente adecuado, por ejemplo, dietiléter, a la base líquida, o una solución de la misma en el caso de que sea sólida, y recogiendo el precipitado.
25. La purificación se lleva a cabo en la forma acostumbrada mediante recristalización en un disolvente adecuado.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, en los cuales las temperaturas se indican en °C.

389210

EJEMPLO 1

=====



- (A) A partir de bromuro de ciclohexilmetilo y magnesio se prepara, en éter (610 ml) en la forma acostumbrada, el bromuro de ciclohexilmetilmagnesio (35,4 g, 0,2 moles). Al reactivo de Grignard enfriado se añade lentamente 2-dietilaminoetoxibenzaldehido (44,2 g, 0,2 moles) en éter (60 ml). Al completarse la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, y se descompone entonces con ácido clorhídrico 5N, en presencia de hielo. La base libre del producto se libera mediante la adición de cloruro amónico (42,8 g) y amoniaco diluido y se separa la capa etérea separada. La fase acuosa se extrae dos veces más con éter (50 ml en total) y los extractos etéreos se frotran y se lavan con amoniaco diluido. El éter se separa por evaporación en un baño de agua y el aceite residual se destila in vacuo. La fracción de punto de ebullición 180 - 186°C/0,3 mm (29,8 g) consistía, según se demostró, en N,N-dietil-2-(2-(2-ciclohexil-1-hidroxi)etil)fenoxi/etilamina como la base libre, con una pureza del 95 %. Se disuelve una pequeña cantidad, (3,19 g) de la base libre en éter (75 ml) y se trata con HCl etanólico (1 ml; 1N) para convertirla al hidrocioruro (3,3 g) p.f. 169 - 170°C.

Análisis

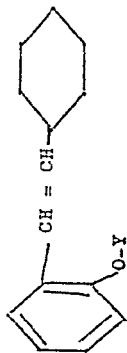
25. Encontrado: C, 67,16; H, 9,86; N, 3,83; Cl, 9,65 %
 $C_{20}H_{33}NO_2 \cdot HCl$ requiere: C, 67,49; H, 9,62; N, 3,94;
Cl, 9,96 %



- (B) El producto obtenido en (A) (25,0 g, como base libre) se disuelve en benceno, (50 ml) y se añde, gota a gota, con refrigeración, cloruro de tionilo (10,4 g). La solución se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría y se sacude brevemente con una solución al 10 % de carbonato sódico (80 ml). El benceno se separa en el baño de agua y el aceite residual se calienta in vacuo a 160°C durante 15 minutos aproximadamente, en cuyo tiempo el contenido del matraz solidifica parcialmente. El
5. producto se disuelve en agua (150 ml) se ajusta a un pH de 10,0 con amoniaco diluido y el aceite separado se recupera mediante extracción con éter (3 x 50 ml). El éter se separa en el baño de agua y el aceite resultante se destila in vacuo recogiéndose la fracción de punto de ebullición 160 - 165°C/0,5 mm (18,0 g). De esta fracción, se disuelven 17,0 g en éter (350 ml) y la solución se trata con ácido clorhídrico etanólico (5,5 ml, 9,5N), produciendo 17,4 g del hidrocioruro de N,N-dietil-2-(2-(2-ciclohexilvinil)fenoxi)etilamina bruto de p.f. 168 - 169°C. La re-
10. cristalización en acetato de etilo proporciona el hidrocioruro puro, p.f. 169 - 170°C.
15. Análisis:
20. Encontrado: C, 70,76; H, 9,78; N, 3,92; Cl, 10,87 %
 $C_{20}H_{31}NO.HCl$ requiere: C, 71,2; H, 9,5; N, 4,15; Cl, 10,5 %
25. Mediante el método descrito en el ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos a partir del derivado de salicilaldehido apropiadamente sustituido y de bromuro de ciclohexilmetilmagnesio, y que están
30. caracterizados como los hidrocioruros.

389210

- 13 -



389210

13

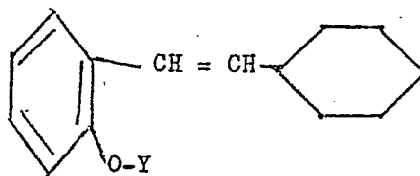


Ejemplo	Y	p.f. del hidrocloreuro	Análisis (teórico entre paréntesis) % C % H % N
2		163-4 ^o *	72,46 9,24 3,94 (71,50 9,01 4,17)
3		124-5 ^o	70,46 8,99 4,25 (70,46 9,34 4,33)
4		196-8 ^o	72,18 9,00 3,61 (72,08 9,23 4,01)

* Identificado como el isómero trans por espectroscopía infrarroja y de resonancia magnética nuclear.

389210

- 13 -



Ejemplo	Y	p.f. d
2		
3	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
4		

* Identificado como el isómero trans por espectroscopía infra-roja y de resonancia magnética nuclear.

POOR
QUALITY

389210

13



p.f. del hidrocioruro	Análisis (teórico entre pa rentesis)		
	% C	% H	% N
163-4 ² ^H	72,46 (71,50)	9,24 9,01	3,94 4,17)
124-5 ²	70,46 (70,46)	8,99 9,34	4,25 4,33)
196-8 ²	72,18 (72,08)	9,00 9,23	3,61 4,01)



EJEMPLO 5

=====

- (A) Se corta en pequeñas piezas un alambre de litio (0,79 g, 0,055 moles) y se suspende en tetrahidrofurano seco (30 ml). A la suspensión agitada se
5. añade una mezcla de 2-(2-pirrolidinoetoxi)benzaldehído (11,0 g, 0,05 moles) y 1-bromoheptano (9,9 g, 0,055 moles) con enfriamiento ocasional con el fin de que la temperatura no suba de 40°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas más después de completarse la adición, y se hidroliza entonces mediante cuidadosa adición
10. de agua, siendo extractado a continuación el conjunto con éter. La evaporación de la solución etérea proporciona un aceite que se somete a dos destilaciones in vacuo, convirtiéndose una porción (1,5 g) de la fracción (6,95 g) de
15. p.e. 198 - 202°C/0,8 mm de la segunda destilación, por medios convencionales, en la sal citrato. Esta se recristaliza en etanol/éter dietílico, dos veces, para proporcionar una muestra pura (1,65 g) de citrato de 1-[2-(1-hidroxin-octil)fenoxi]-2-pirrolidinoetano, p.f. 130 - 132°C.
20. Análisis:

Encontrado: C, 60,65; H, 7,8; N, 2,65 %

$C_{20}H_{33}NO \cdot 2 \cdot C_6H_8O_7$ requiere: C, 61,05; H, 8,08; N, 2,74 %

- (B) El producto obtenido en (A) (5,0g, como la base libre) y ácido p-toluenosulfónico (6,0 g), se
25. disuelven en tolueno seco (100 ml) y la solución se somete a reflujo (en un aparato Dean & Stark) durante 3 horas. A continuación, la solución se enfría, se lava con agua, con una solución de hidróxido sódico y de nuevo con agua,



- secándose sobre sulfato sódico anhidro entonces. La evaporación de la solución proporciona un aceite que se somete a una destilación a presión reducida, redestilándose entonces la fracción (2,45 g) de p.e. 187 - 192°C/0,8 mm para dar una fracción (2,0 g) de p.e. 187 - 189°C/1,0 mm.
5. El producto se convierte, por medios convencionales, en la sal citrato, la cual se recristaliza en etanol/éter dietílico, para producir una muestra pura (3,0 g) de citrato de 1-[2-(2-n-hexilvinil)fenoxi]-2-pirrolidinoetano, p.f. 103 - 105°C.
- 10.

Análisis:

Encontrado: C, 62,91; H, 7,66; N, 2,75 %

$C_{20}H_{31}NO.C_6H_8O_7$ requiere: C, 63,28; H, 7,97; N, 2,84 %

EJEMPLO 6

=====

15. Mediante el método del ejemplo 5, se prepara, de forma análoga, a partir de litio, 2-(2-pirrolidinoetoxi)benzaldehído y 1-bromohexano, el citrato de 1-[2-(2-n-pentilvinil)fenoxi]-2-pirrolidinoetano, p.f. 102 - 103,5°C.

20. Análisis:

Encontrado: C, 62,60; H, 7,69; N, 2,70 %

$C_{19}H_{29}NO.C_6H_8O_7$ requiere: C, 62,62; H, 7,78; N, 2,92 %

25. Los compuestos preparados por el método de la invención existen como formas cis y trans con relación al doble enlace etilénico, y la invención incluye la preparación de las formas cis y trans separadas así como las mezclas de los isómeros. En los procedimientos antes descri-



tos, el producto se obtiene normalmente como la forma trans más estable.

- Los compuestos que contienen un centro asimétrico, por ejemplo, aquellos en los cuales R^1 o
5. Y contiene un átomo de carbono asimétrico, existen también en las formas isoméricas D y L ópticamente activas, y la invención incluye la preparación de estas formas así como de las mezclas racémicas. En los métodos antes descritos, los productos que contienen un centro asimétrico
10. se obtienen como mezclas racémicas, a menos que se utilice un material de partida ópticamente activo. Por ejemplo, el producto del ejemplo 4, en el cual el átomo de carbono 2 del grupo piperidinilo es asimétrico, es una mezcla racémica de las formas D y L.
15. Los compuestos preparados según la invención han resultado ser unos potentes antagonistas de H_2 , es decir, bloqueadores de la acción de histamina en puntos receptores H_2 . Esta actividad se ha demostrado en ensayos en los cuales se ha medido, en experimentos con
20. animales, su efecto inhibitorio sobre la secreción de ácidos gástricos, inducida por histamina. En uno de dichos ensayos, se sensibilizan ratas anestesiadas, mediante inyección intravenosa de carbacol (cloruro de carbamoilcolina) y a continuación se inyecta intravenosamente con una
25. dosis standard de histamina, midiéndose, en un corto periodo el pH de los contenidos gástricos, hasta estabilizarse. A continuación, se administra el compuesto del ensayo, también intravenosamente, y se mide, en un periodo adicional el pH de los contenidos gástricos, hasta el momento en el que no se evidencia más el efecto inhibitorio
- 30.

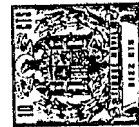
389210



- del compuesto. Una inhibición del 50 % del efecto de la histamina en el pH, a una dosis de 10 mg/kg, ha sido la encontrada para muchos de los compuestos de la invención, mientras que los más potentes poseen al menos un efecto de inhibición del 100 % a una dosis de 2,5 mg/kg e incluso menos. Los compuestos más potentes son eficaces también en un periodo de 3 a 4 horas después de la inyección. En un ensayo similar con gatos anestesiados, se introduce continuamente histamina antes y durante la administración del compuesto del ensayo.

- Los compuestos más eficaces han resultado ser aquellos que tienen la fórmula (I) en la que R^1 es un grupo n-pentilo, n-hexilo, o ciclohexilo, R^4 es hidrógeno e Y es un grupo de fórmula $-Alk-NR^2R^3$ ó $-C_nH_{2n}-\overset{\text{O}}{\text{C}}H_2$ (como anteriormente se han definido) que contiene (1) un solo átomo de nitrógeno terciario separado del átomo de oxígeno mediante una cadena de dos átomos de carbono solamente, (2) un total de 6 a 9 átomos de carbono y (3) un grupo metileno unido al átomo de oxígeno.

- En virtud de su actividad bloqueante H_2 los compuestos son útiles para reducir la hiperacidez gástrica y, por consiguiente, en el tratamiento de las úlceras pépticas y otras condiciones causadas o exacerbadas por la hiperacidez gástrica. Igualmente, son útiles para remediar otros estados debidos a las acciones de la histamina en puntos receptores H_2 .



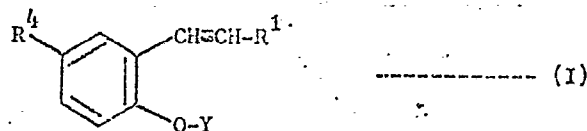
NOTA

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

- 5. 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 nº 12111/70, de 13 de marzo de 1970, 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 una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE FENOXI-AMINAS ORTO-SUSTITUIDAS, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de fenoxi-aminas orto-sustituidas, de fórmula general:



- 20. en la que R¹ representa un radical hidrocarburo saturado, alifático, alicíclico, que contiene como mínimo 5 átomos de carbono y, con preferencia de 5 a 8 átomos de carbono; Y representa o bien (A) un grupo aminoalquilo de fórmula -Alk-NR²R³, en la que R² y R³ representan cada una un grupo alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo heterocíclico saturado

25.

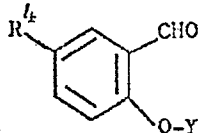


y 'Alk' representa un grupo hidrocarburo saturado, afli-
fático, que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, estando
situadas las valencias libres en átomos de carbono dife-
rentes; o bien (B) un grupo amino-cíclico de fórmula

5. $-C_nH_{2n}-CH \text{---} Z$ en la que n es 0 a 3 y Z es un grupo di-
valente que completa un anillo heterocíclico saturado que
contiene al menos un átomo de nitrógeno y al menos 4 áto-
mos de carbono, estando separados cualesquiera de dichos
átomos de nitrógeno del átomo de oxígeno, al cual está

10. unido el grupo amino-cíclico, mediante una cadena de 2 a
4 átomos de carbono; y R^4 representa un átomo de hidróge-
no, o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior; carac-
terizado porque comprende llevar a cabo una reacción tipo
Grignard entre un salicilaldehido de fórmula:

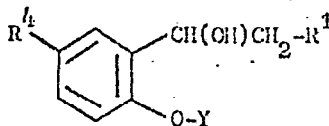
15.



(III)

en la que R^4 e Y se definen como anteriormente, y un ha-
luro de fórmula: $hal-CH_2-R^1$ en la que R^1 se define como
antes y hal es un átomo de halógeno, para formar el carbi-
nol de fórmula:

20.



(IVA)

en la que R^1 , R^4 e Y se definen como antes, y el carbinol
resultante se convierte al compuesto deseado de fórmula I.





2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tipo Grignard se realiza con magnesio.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tipo Grignard se realiza con litio.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el carbinol de fórmula IVA se convierte directamente a un compuesto de fórmula I mediante deshidratación.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el carbinol de fórmula IVA se convierte a un compuesto de fórmula I halogenando primeramente para reemplazar el grupo hidroxilo por halógeno y deshidrohalogenando a continuación.

6.- Procedimiento para la obtención de fenoxi-aminas orto-sustituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

13 MAR. 1971

PFIZER CORPORATION

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
a. n. Firmador F. Hernández Ruiz

