

389211

PATENTE DE INVENCION

PLC.154 (PC.5271)/B

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

A 61  
K



13

*Memoria Descriptiva*

sobre:

389211

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

*Solicitante:* PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en calle 15 $\frac{1}{2}$ , 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.

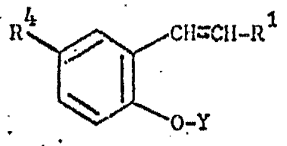
389211



- nos de histamina en los denominados puntos receptores, "H<sub>2</sub>", por ejemplo, aquellos que influyen la secreción de ácidos gástricos, pero que tienen poca o ninguna capacidad para bloquear las acciones de histamina en los denominados puntos receptores "H<sub>1</sub>", por ejemplo aquellos que influyen la constricción bronquial.

Los nuevos compuestos tienen la fórmula general:

mula general:



(I)

10. en la que R<sup>1</sup> 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-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> 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<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CH<sub>2</sub>-Z, 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 de halógeno 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  $-C_nH_{2n}-CH_2-$ ,  $-C_nH_{2n}-$  puede ser, por ejemplo un grupo metileno, etili-

389211<sup>13</sup>



5. dene, etileno, propileno o trimetileno, y el anillo heterociclico 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.

10. De este modo,  $-C_nH_{2n}-\text{CH}-Z$  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.

15. 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.

20. 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.
- 25.
- 30.

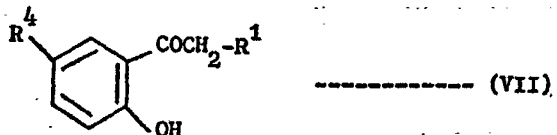


- Los compuestos pueden administrarse por sí solos, pero en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración proyectada y en relación con la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse oralmente en 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.

Los compuestos pueden prepararse de la siguiente forma:

(1) De acuerdo con esta invención, los

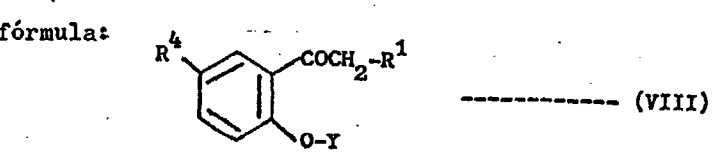
compuestos se preparan a partir de un orto-acilfenol de fórmula:



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 haluro apropiado, de fórmula: hal-Alk-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> ó

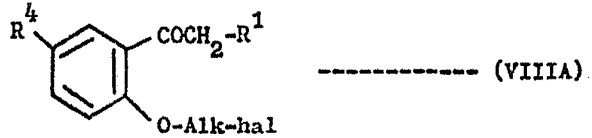
hal-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CH<sub>2</sub>Z en donde "hal" representa un átomo de halógeno, para producir un compuesto de





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:

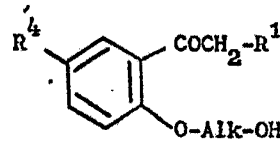
5.



el cual se hace reaccionar entonces con la amina secundaria apropiada HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

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:

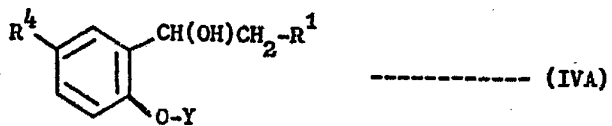


15.

el cual se convierte el haluro de fórmula VIII A, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de tionilo, y se hace reaccionar entonces con la amina secundaria apropiada INR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> como en (b).

El compuesto de fórmula (VIII) ó

(VIII A) se convierte entonces a un carbinol de fórmula:





por reacción con un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo, etanol, bajo reflujo, y el carbinol se convierte ulteriormente al compuesto vinileno (I) bien por conversión al halo-compuesto seguido por deshidrohalogenación, o bien directamente por deshidratación, de acuerdo con los métodos descritos en (2).

10. 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, 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.

15. 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 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.

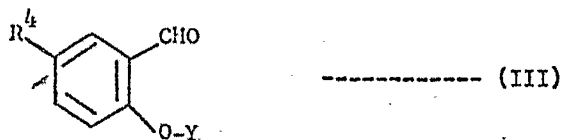
20. (2) Los compuestos de la invención en los que R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi pueden prepararse a partir de un derivado

25.

30.

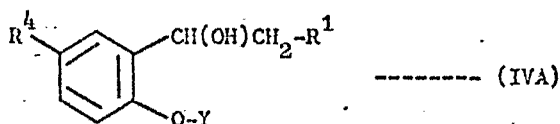


de salicililaldehido de fórmula:



mediante una reacción de tipo Grignard con magnesio, y con un haluro de fórmula:  $\text{hal-CH}_2\text{-R}^1$  para formar el carbinol de fórmula:

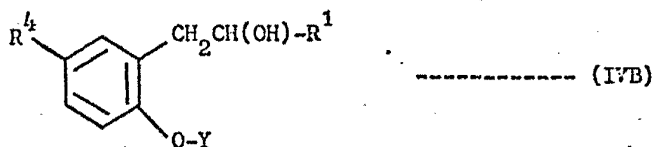
5.



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

10.

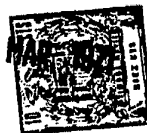
Alternativamente, el carbinol de fórmula (IVA) o de fórmula:



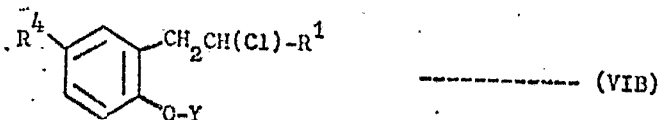
puede formarse mediante una reacción de tipo Grignard de un aldehido de fórmula  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{CHO}$  ó  $\text{R}^1\text{-CHO}$  con magnesio y un compuesto de fórmula:

15.





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



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

10. (3) Los compuestos de la invención en los que  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi pueden prepararse también a partir de un derivado de salicilaldehído de fórmula (III) por reacción con litio y un haluro de fórmula  $R^1CH_2$ -hal, para formar el carbinol de fórmula (IVA), y, como en el método (2), el compuesto carbinol se deshidrata, o halogena y entonces se deshidrohalogena, para producir el producto deseado.

15. En este método, se añade una mezcla del salicilaldehído y haluro a una suspensión agitada de litio en un disolvente inerte seco, por ejemplo, tetrahydrofurano, con enfriamiento de modo que la temperatura de la mezcla no sea superior a 40° aproximadamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante varias horas después de la adición y entonces se hidroliza mediante adición

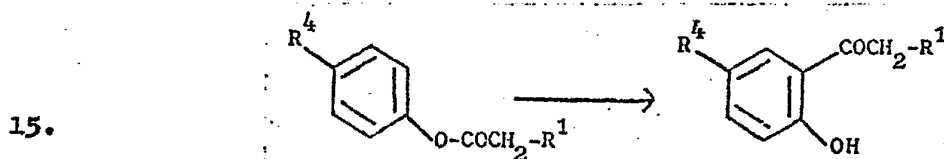
20. cuidadosa de agua, extractándose con un disolvente adecuado, por ejemplo, dietiléter. El producto bruto, un aceite,



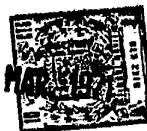
se obtiene tras la evaporación de la solución orgánica, y se somete a una destilación a presión reducida, tras lo cual se aísla el producto de carbinol puro.

5. La ulterior deshidratación o halogenación y deshidrohalogenación, como se ha indicado anteriormente en (2), convierte el carbinol al producto de etileno sustituido deseado.

10. Los materiales de partida del método (1), es decir, acilfenoles de fórmula (VII) pueden prepararse fácilmente a partir del correspondiente carboxilato de fenilo mediante la reacción de transposición de Fries, con un catalizador de cloruro de aluminio o de un ácido de Lewis similar.



20. Sin embargo, cuando  $R^4$  es hidrógeno, la reacción proporciona una mezcla de isómeros orto y para que deberá separarse para dar el orto-acilfenol requerido. Tales separaciones pueden efectuarse de diversos modos, por ejemplo, por destilación con vapor de agua, destilación fraccionada o cristalización fraccionada. Alternativamente, los acilfenoles pueden prepararse por la reacción de Friedel-Crafts entre un  $4-R^4$ -fenol y un ácido carboxílico de fórmula  $R^1-CH_2-COOH$  en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, o-diclorobenceno, en presencia de un catalizador de un ácido de Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio.



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 purificándose mediante adición de agua (casi básica, si es necesario, para evitar la precipitación) extracción con éter, secado, filtración y evaporación a presión reducida.

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. 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.

EJEMPLO 1

=====

(A) A una suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro (300 g, 2,25 moles) en o-diclorobenceno (500 ml) a 110°C, se añade lentamente una solución de ácido ciclohexilacético (142 g, 1,0 mol) y p-clorofenol (128 g, 1,0 mol) en o-diclorobenceno (250 ml). Una vez completada la adición, se elevó la temperatura de la mezcla a 180°C, manteniéndose en este punto durante 12 horas.

La mezcla se enfria entonces sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado, se



destila con vapor de agua para separar el o-diclorobenceno y se extracta la solución acuosa con cloroformo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a un aceite pardo, el cual solidifica al reposar. El producto (234 g, rendimiento 92,5 % del teórico), p.f. 63 - 64°C, consistía en 4-cloro-2-ciclohexilacetilfenol.

10. (B) El producto obtenido en (A) (232 g, 0,92 moles), cloruro de 2-bencenosulfoniloxietilo (445 g, 2,02 moles), carbonato potásico (254 g, 1,84 moles) y yoduro potásico (46 g), se añaden a metil-iso-butilcetona (1,8 litros) y la mezcla se agita y refluje durante 24 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y el material no disuelto se recoge por filtración y se lava con metil-isobutilcetona, combinándose los lavados con la solución de reacción original de metil-isobutil-butilcetona. La evaporación de la solución total proporciona un aceite marrón que solidifica al reposar. La 15. recristalización del producto bruto (330 g) en isopropanol proporciona una muestra más pura (200 g, rendimiento, 69 20. % del teórico) de cloruro de 2-(4-cloro-2-ciclohexilacetilfenoxi)etilo como un sólido mate, p.f. 71,5 - 73,5°C.

25. (C) El producto obtenido en (B) (200 g, 0,635 moles), pirrolidina (180 g, 2,54 moles) y alcohol metilado industrial (700 ml), se calientan conjuntamente en una bomba sellada a 100°C, durante 20 horas. La mezcla se enfría entonces y se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite marrón. Este último se disuelve en ácido clorhídri-

389211

3 MAR. 1971



- co 5N y la solución se extrae con éter dietílico, siendo grandemente retenido, en la solución acuosa, el producto en forma de su sal de hidrocloreto. La solución ácida se basifica con una solución de hidróxido sódico y se extrae varias veces con éter dietílico, secándose entonces los extractos etéreos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporándose para producir un aceite marrón (222 g). Este aceite se disuelve en metanol (500 ml) y se añade una solución de ácido oxálico (55,5 g) en metanol (250 ml). Se produce alguna precipitación de sólidos, induciéndose aún más por la adición de éter dietílico (3 litros). El precipitado marrón claro se filtra, se seca en aire durante varias horas y se recristaliza en alcohol metilado industrial para producir un sólido de color crema. Este sólido se lava con alcohol metilado industrial y se seca, obteniéndose 170 g de oxalato de 1-(4-cloro-2-ciclohexilacetilfenoxi)-2-pirrolidonoetano, p.f. 161 - 163°C.

Análisis:

20. Encontrado: C, 59,71; H, 6,75; N, 3,01%

$C_{20}H_{28}ClNO_2 \cdot C_2H_2O_4$  requiere: C, 60,05; H, 6,83; N, 3,19%

- (D) El producto obtenido en (C) se convierte en la base libre mediante basificación de la solución acuosa del oxalato, extracción con éter dietílico y evaporación de la solución etérea hasta sequedad. A la base libre (120 g, 0,343 moles) disuelta en etanol (500 ml) se añade borohidruro sódico (11,7 g, 0,3 moles) disuelto en etanol (1 litro), gota a gota, en un periodo de 20 mi-



nutos. La mezcla de reacción, que llega a estar más caliente, ligeramente, durante la adición, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, se refluje durante 1 hora y a continuación se enfría a temperatura ambiente.

- 5. Se separa por filtración una pequeña cantidad de precipitado blanco, y el filtrado se evapora para producir un aceite amarillo y algún sólido. Este se agita en agua, la solución se basifica, se extracta con cloroformo y se secan los extractos clorofórmicos sobre sulfato de magnesio,
- 10. evaporándose para obtener un aceite marrón claro (121 g).

Se forma el hidrocioruro de una pequeña muestra del producto mediante la mezcla de la base libre con cloruro de hidrógeno en una solución de acetato de etilo-alcohol metilado industrial, recogiendo el precipitado resultante mediante filtración. El producto consistía en hidrocioruro de 1/4-cloro-2-(1-hidroxi-2-ciclohexiletíl)-fenoxi/2-pirrolidinoetano, p.f. 168 - 171°C.

15.

Análisis:

encontrado: C, 61,85; H, 7,99; N, 3,61 %

- 20.  $C_{20}H_{30}ClNO_2 \cdot C_2H_2O_4$  requiere : C, 62,33; H, 8,20; N, 3,69 %

(E) El producto obtenido en (D), en forma de la base libre, se convierte al compuesto vinileno, 1/4-cloro(2-ciclohexilvinil)fenoxi/2-pirrolidinoetano, mediante el método de deshidratación idéntico al descrito en el ejemplo 5 (B) de nuestra solicitud de patente española Caso PLC 154(PC.5271)/A presentada con la misma fecha que la presente solicitud. El producto se caracterizó por la sal hidrocioruro, p.f. 179 - 181°C.

25.



Análisis

Encontrado: C, 65,27; H, 8,09;

N, 3,52; Cl, 19,04 %

$C_{20}H_{28}ClNO.C_2H_2O_4$  requiere:

C, 64,86; H, 7,89;

5.

N, 3,78; Cl, 19,14 %

EJEMPLO 2

=====

(A) El 4-cloro-2-ciclohexilacetilfenol

- (230 g, 0,91 moles), producido como en el ejemplo 1 (A), se mezcla con hidrocloruro de cloruro de 2-dietilaminoetil-
10. lo (186,7 g, 1,085 moles), carbonato potásico (300 g, 2,18 moles) yoduro potásico (44,8 g, 0,265 moles) y metil-iso-butilcetona (1,8 litros) y la mezcla se refluje con agitación, durante 12 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el material no disuelto se filtra y se
15. lava con metil-iso-butilcetona, combinándose entonces los lavados con el filtrado principal. La evaporación de la solución proporciona un aceite marrón (300 g) que se disuelve en ácido clorhídrico 5N, extractándose la solución acuosa con éter dietílico. La solución ácida se basifica
20. con una solución diluida de hidróxido sódico, se extrae con cloroformo y la solución clorofórmica se seca con sulfato de magnesio y se evapora a un aceite marrón (261,5 g, rendimiento 81,5 % del teórico), el cual consistía en N,N-dietil-2-(4-cloro-2-ciclohexilacetilfenoxi)etilamina.
25. El producto se caracterizó como la sal de citrato, p.f. 123,5 - 125,5°C



Análisis

Encontrado: C, 57,45; H, 6,97;

N, 1,91 %

$C_{20}H_{30}ClNO_2 \cdot C_6H_8O_7$  requiere: C, 57,43; H, 6,99;

5.

N, 2,57 %

(B) El producto obtenido en (A), como la base libre, se reduce al carbinol, N,N-dietil-2- $\frac{1}{4}$ -cloro-2-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenoxi/etilamina, mediante el método similar al descrito en el ejemplo 1 (D) y el

10. carbinol resultante se convierte al compuesto vinileno, N,N-dietil-2- $\frac{1}{4}$ -cloro-2-(2-ciclohexilvinil)fenoxi/etilamina mediante el método de deshidratación similar al descrito en el ejemplo 5 (B) de nuestra solicitud de patente española Caso PLC.154(PC.5271)/A presentada con la misma fecha que la presente solicitud.

15.

El producto final se caracterizó por la sal de hidrocioruro, p.f. 158 - 159°C.

Análisis:

Encontrado: C, 64,40; H, 8,42;

N, 3,49; Cl 10,70 %

20.

$C_{20}H_{30}ClNO \cdot HCl$  requiere: C, 64,50; H, 8,39;

N, 3,76; Cl, 9,52 %

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 descritos, el producto se obtiene normalmente como la

25. forma trans más estable.



- Los compuestos que contienen un centro asimétrico, por ejemplo, aquellos en los cuales R<sup>1</sup> ó Y contienen un átomo de carbono asimétrico, existen también en las formas isoméricas D y L ópticamente activas,
5. 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 se obtienen como mezclas racémicas, a menos que se utilice un material de partida ópticamente activo.
10. Los compuestos preparados según la invención han resultado ser unos potentes antagonistas de H<sub>2</sub>, es decir, bloqueadores de la acción de histamina en puntos receptores H<sub>2</sub>. Esta actividad se ha demostrado en ensayos en los cuales se ha medido, en experimentos con
15. 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 carbamcolina) y a continuación se inyecta intravenosamente con una
20. 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
25. 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
30. 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.

5.

Los compuestos más eficaces han resultado ser aquellos que tienen la fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es un grupo n-pentilo, n-hexilo, o ciclohexilo, R<sup>4</sup> es hidrógeno o un átomo de cloro e Y es un grupo de fórmula

10.

$-Alk-NR^2R^3$  ó  $-C_nH_{2n}-\text{OH}$  Z (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.

15.

En virtud de su actividad bloqueante H<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>.

20.

NOTA

25.

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. Tam-

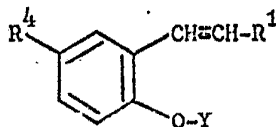




bién se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el N<sup>o</sup> 12111/70, el 13 de marzo de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacio-

5. nales 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 OBTENCION DE FENOXI-AMINAS ORTO-SUSTITUIDAS, caracterizándose por lo siguiente:

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



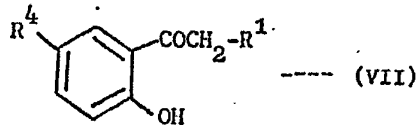
----- (I)

15. en la que R<sup>1</sup> 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-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> 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<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CH<sub>2</sub>-Z en la que n es 0 a 3 y Z es un grupo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y al menos 4 átomos de carbono, estando separados cualesquiera de di-
- 20.
- 25.

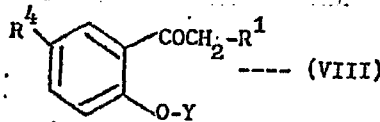




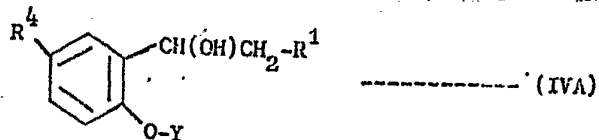
- chos átomos de nitrógeno del átomo de oxígeno, al cual está unido el grupo amino-cíclico, mediante una cadena de 2 a 4 átomos de carbono; y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, o de halógeno o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior;
5. caracterizado porque comprende convertir un orto-acilfenol de fórmula:



a un compuesto de fórmula:



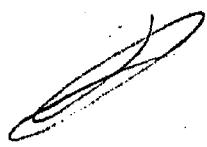
10. reducir el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (VIII) a un grupo carbinol formándose así un compuesto de fórmula:



15. y convertir el compuesto de fórmula (IVA) en el compuesto deseado de fórmula I.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el orto-acilfenol de fórmula (VII) se convierte directamente en un compuesto de fórmula

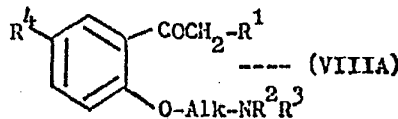
I.





la (VIII) mediante reacción de un fenato de metal alcalino del orto-acilfenol con un compuesto de fórmula hal-Y, en la que "hal" es un átomo de halógeno.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el orto-acilfenol de fórmula (VII) se convierte en un compuesto de fórmula (VIII)



- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el orto-acilfenol de fórmula (VII) se convierte a un compuesto de fórmula (VIII) haciendo reaccionar primeramente un fenato de metal alcalino del orto-acilfenol con un compuesto de fórmula hal-Alk-Q en la que "hal" es un átomo de halógeno y Q es un átomo de halógeno o un grupo arilsulfonilo, y a continuación se hace reaccionar con una amina de fórmula HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>.

- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el orto-acilfenol de fórmula (VII) se convierte a un compuesto de fórmula (VIII) haciendo reaccionar primeramente un fenato de metal alcalino del orto-acilfenol con un compuesto de fórmula hal-Alk-OH, halogenándose a continuación para convertir el grupo hidroxilo en un átomo de halógeno y haciéndose reaccionar por último con una amina de fórmula HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>.

- 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IVA) se convierte directamente a un compuesto de fórmula I por deshidratación.

- 7.- Procedimiento según la reivindi-



3892131 MAR. 91



cación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IVA) se convierte en un compuesto de fórmula I halogenando primeramente para reemplazar el grupo hidroxilo por halógeno y deshidrohalogenando a continuación.

5.

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

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

13 MAR. 1971

PFIZER CORPORATION

J. GOMEZ ACEBO Y MODER  
Firmado: F. Hernández Rizo