

412333

23 OCT 1974

F.R. 3-4-75

CO7C

P.- 53.474

Case 1/441+1/473  
Dr.Cr/Ha  
Rehecha I

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de G.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N,N'-BIS- $\sqrt{3}$ -FENOXI SUSTITUIDO-2-HIDROXI-1- $\alpha, \omega$ -DIAMINOALCANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional CO7c)

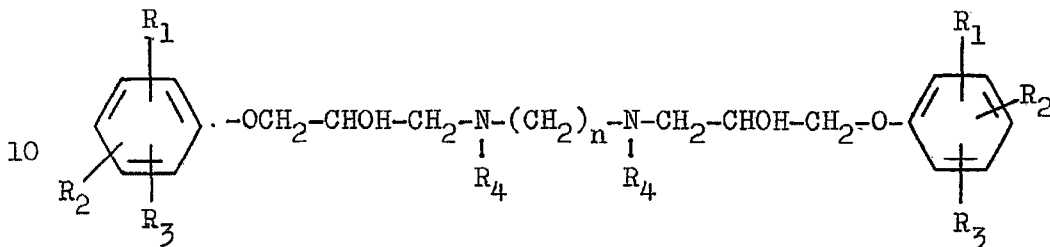
412333

23



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas bis-alcanolaminas racémicas u ópticamente activas y a sus sales por adición de ácido, que son adecuados como medicamentos.

5 Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



(I)

15 En esta fórmula los radicales  $R_1$  hasta  $R_4$  están definidos del siguiente modo:

$R_1$  significa un radical con la fórmula  $(\text{CH}_2)_x\text{-CN}$ ,  $(\text{CH}_2)_x\text{-NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_x\text{-NH COOR}_5$  (significando  $R_5$  un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de carbono),  $(\text{CH}_2)_x\text{-NH-aci-$   
 20 lo (representando acilo preferiblemente un acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono o benzoilo),  $(\text{CH}_2)_x\text{-NHCO-NR}_6\text{R}_7$  (significando  $R_6$  y  $R_7$ , independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de  
 25 carbono o juntamente con el átomo de nitrógeno un grupo

412333

230



po piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o pirimidinilo) representando x en los casos precedentes un número entero de 0 a 3. R<sub>1</sub> puede significar además: OH, COOH, COOR (significando R un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), CONH<sub>2</sub>, un grupo alcoholilo con 4 ó 5 átomos de carbono (preferiblemente ter-butilo o ter-amilo), un grupo alcoxi con 4 ó 5 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente alilo), un grupo alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono (preferiblemente etinilo), un grupo alqueniloxi o alquiniloxi con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo aliloxi o propargiloxi), un grupo acilo (preferiblemente acilo alifático con 1 a 5 átomos de carbono) o un grupo acilo aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior, alcoxi inferior, un grupo alcoholiltio con 1 a 4 átomos de carbono, NO<sub>2</sub>, un grupo hidroxialcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF<sub>3</sub>, un grupo arilo, aril-alcoholilo inferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcoholilo inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior o alcoxi inferior, cuya porción arílica tiene 6 a 10 átomos

412333

23 OCT. 1974



de carbono, un grupo cicloalcohilo con 3 a 7 átomos  
de carbono, un grupo alcoxialcohilo con 2 a 4 átomos  
de carbono o un grupo alcohol- o dialcohol- (preefe-  
riblemente metil- o dimetil-)-sulfonilamido con 1 a  
5 4 átomos de carbono por grupo alcohilo o un átomo  
de halógeno;

$R_1$ , además, caso de que  $R_4$  sea diferen-  
te de H, puede significar alcohilo o alcoxi con 1 a  
3 átomos de carbono;

10  $R_2$  significa hidrógeno, halógeno, un gru-  
po alcohilo, alcóxi, alqueniilo o alqueniiloxi con has-  
ta 5 átomos de carbono;

15  $R_3$  significa hidrógeno, halógeno o un  
grupo alcohilo o alcoxi con hasta 5 átomos de carbo-  
no;

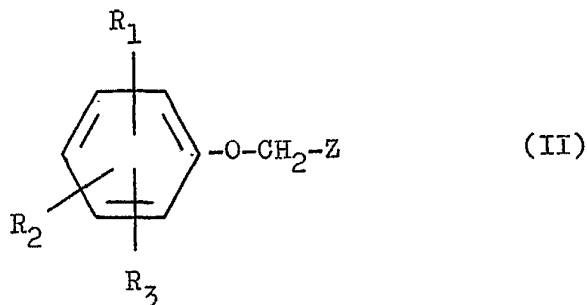
$R_2$  y  $R_3$  pueden formar juntamente con el  
anillo bencénico el grupo naftiilo, tetraliilo, inda-  
niilo o indoliilo;

20  $R_4$  significa hidrógeno, alcohilo con has-  
ta 5 átomos de carbono o un grupo aralcohilo;

$n$  significa un número entero de 1 a 10.

Los nuevos compuestos pueden ser prepa-  
rados del siguiente modo:

25 Reacción de un compuesto de la fórmula  
general II



10 en la que  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba citados y Z significa el grupo  $\begin{matrix} -\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$  ó  $\begin{matrix} -\text{CH}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$

(Hal = átomo de halógeno), con una alcoholéndiamina de la fórmula general



en la que  $R_4$  y n tienen los significados arriba citados.

20 Los materiales de partida de las fórmulas generales II y III ya son en parte conocidos. Si no son conocidos, pueden ser preparados de acuerdo con métodos usuales. Así, epóxidos de la fórmula general II se obtienen por reacción de los correspondientes fenoles o sus sales (preferiblemente sales de metal alcalino) con epiclorhidrina, y las halogenohidrininas de la fórmula general II pueden obtenerse

25

412333



23 OCT. 1974

a partir de ellos por desdoblamiento con el correspondiente ácido halohídrico  $\text{HHal}$ , significando Hal un átomo de halógeno.

5                   Compuestos de la fórmula general III, en donde  $\text{R}_4$  significa alcohol, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula general III, en los cuales  $\text{R}_4$  significa hidrógeno, con agentes de alcoholación usuales  $\text{R}_4\text{-X}$  (X = radical de un éster capaz de reaccionar, por ejemplo halógeno o el radical toluensulfoniloxi). Grupos alcohol secundarios pueden obtenerse también  
10                   mediante aminación reductiva con la correspondiente cetona (por ejemplo acetona) y  $\text{NaBH}_4$ .

15                   Los compuestos de la fórmula general I que pueden obtenerse de acuerdo con el invento poseen dos átomos de carbono asimétricos y por lo tanto se presentan como racematos así como también en forma de los antípodas ópticos. Pueden ser desdoblados con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales como por ejemplo ácido di-0,0-para-toluil-D-tartárico.  
20                   

25                   Con ácidos fisiológicamente compatibles, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido maleico, ácido láctico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido sulfúrico o ácido

412333

23 0



tertérico, los compuestos pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han mostrado en el ensayo con animales 5 valiosas propiedades terapéuticas, especialmente  $\beta$ -adrenolíticas y antihipertensivas. Es especialmente importante el bloqueo cardiosselectivo de los  $\beta$ -receptores del corazón, el llamado efecto  $\beta_1$  10 que es provocado por los compuestos citados. Por lo tanto, los compuestos pueden ser empleados para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades del corazón o de los vasos de la coronaria y de enfermedades de la presión sanguínea, en la medicina humana. En tal caso son especialmente valiosos los 15 compuestos en los cuales  $R_1$  representa un sustituyente insaturado dispuesto en posición orto o para con respecto a la cadena lateral tal como CN, etinilo, alilo, aliloxi o propargiloxi. Tiene buenos efectos sobre la intensidad de la acción la sustitución individual con un grupo hidroxialcohilo eventualmente ramificado. También, sustancias en las cuales  $R_1$  representa un grupo acilamino (por ejemplo acetamido) o alcohol- (o dialcohol)-sulfonamido (tal 20 como el grupo metilsulfonamido y el grupo dimetil-



412333 23 OCT. 1974

sulfonamido) dispuesto en posición orto o para con respecto a la cadena lateral, tienen valiosos efectos  $\beta$  -bloqueadores cardiosselectivos. También son muy eficaces cardiosselectivamente compuestos de la fórmula I, en los cuales  $R_1$  significa un grupo COOH en posición para. Se ha de resaltar como especialmente valiosa por ejemplo la N,N'-bis[2]-hidroxi-3-(2-cianofenoxi)-1-propil-1,6-hexametilendiamina.

La dosis individual de las sustancias que pueden obtenerse de acuerdo con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg, preferiblemente entre 1 y 60 mg (por vía oral) o entre 0,1 y 30 mg (por vía parenteral).

La transformación galénica de las sustancias que pueden obtenerse de acuerdo con el invento o de sus sales por adición de ácido para dar las formas de administración galénicas usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas, supositorios o formas de liberación retardada, puede efectuarse de manera conocida haciendo uso de los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes, aglutinantes, de revestimiento o lubricantes galénicos habituales para ello, sustancias saporíferas o agentes edulcorantes. Los compuestos que pueden prepararse de acuerdo con el invento o sus sales por adi-

412333

23

31

1974



ción de ácido son apropiados también para la combinación con otros agentes dilatadores de la coronaria, simpaticomiméticos o tranquilizantes.

5 Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

10 N,N'-bis-[2-hidroxi-3-(2'-alilfenoxi)-1-propil]-etilendiamina. 2 HCl

15 19 g (0,1 moles) de 1-(2'-alilfenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en 150 ml de etanol, se añaden 3 g (0,05 moles) de etiléndiamina y se pone en ebullición a reflujo durante dos horas. Después de enfriamiento se separa el disolvente por destilación y se disuelve el residuo en HCl diluído. Las porciones insolubles son separadas y la solución acuosa es alcalinizada con NaOH. Las porciones básicas que precipitan son extraídas con éter, la fase orgánica es separada, lavada con agua y secada sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de separar por destilación el éter quedan 13 g de residuo, que son disueltos en un poco de etanol y mezclados con HCl etéreo. El clorhidrato que precipita es recristalizado dos veces en metanol, a con-



412333

23 OCT. 1974

tinuación es digerido en H<sub>2</sub>O, filtrado con succión y secado.

Rendimiento: 4,5 g, p. de f.: 248-251°C.

De modo correspondiente al Ejemplo 1 se  
5 obtuvieron además los siguientes compuestos:

N,N'-bis-2-hidroxi-3-(5', 6', 7', 8'-tetrahidro-  
-1'-naftoxi)-1-propil7-hexametilendiamina. 2 HCl a  
partir de 1-(5', 6', 7', 8'-tetrahidro-1'-naftoxi)-  
-2,3-epoxipropano y hexametilendiamina, P. de f.:  
10 162-163°C.

N,N'-bis-2-hidroxi-3-(4'-ter.butilfenoxi)-1-pro-  
pil7-hexametilendiamina a partir de 1-(4'-ter.butil-  
fenoxi)-2,3-epoxipropano y hexametilendiamina, P. de  
f.: 223-226°C.

15 N,N'-bis-2-hidroxi-3-(5'-indaniloxi)-1-propil7-hexa-  
metilendiamina. 2HCl a partir de 1-(5'-indaniloxi)-  
-2,3-epoxipropano y hexametilendiamina, P. de f.:  
255-258°C.

20 Ejemplo 2

N,N'-bis-2-hidroxi-3-(3'-hidroximetilfenoxi)-1-pro-  
pil7-1,4-butilendiamina . 2 HCl

25 12 g (0,066 moles) de 1-(3'-hidroximetil-



412333

fenoxi)-2,3-epoxipropano son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas en 100 ml de etanol con 2,93 g (0,033 moles) de 1,4-diaminobutano. Después de separar por destilación el disolvente, el residuo es disuelto en etanol y se añade HCl etéreo. El clorhidrato precipita en forma de aceite viscoso. Es digerido varias veces con éter y luego es puesto en ebullición con etanol. Después de enfriamiento se obtiene un producto cristalizado incoloro (3,4 g), el cual, recristalizado en metanol con adición de éter, funde a 189-190°C.

Ejemplo 3

15 N,N'-bis-(2'-hidroxi-3-(2'-cianofenoxi)-1-propil)-  
-1,4-diaminobutano . 2 HCl

20 20 g (0,114 moles) de 1-(2'-cianofenoxi)-  
-2,3-epoxipropano y 3,7 g (0,042 moles) de 1,4-diami-  
nobutano son puestos en ebullición a reflujo durante  
2 horas en 100 ml de metanol. Después de separar por  
destilación el metanol, el residuo remanente es di-  
suelto en etanol y acidificado con HCl etéreo. El  
producto cristalizado que precipita es recristaliza-  
25 do en metanol.

P. de f.: 227-228°C, rendimiento 3,5 g.

412333



Análogamente al Ejemplo 3 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general I a partir del correspondiente epóxido de la fórmula II y de la correspondiente alcoholéndiamina de la fórmula III.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	P. de f. del clorhidrato
10	2-CN	H	H	H	2	212-215°C
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	6	165-168°C
	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	6	133-137°C
	2-CN	H	H	H	8	193-195°C
	2-CN	H	H	H	9	182-185°C
15	2-CN	H	H	H	5	202-204°C
	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	4	217-219°C
	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	6	190-193°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH-	H	H	H	7	240-242°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH-	H	H	H	3	271-273°C
20	4-CH <sub>3</sub> -CONH-	H	H	H	4	268-271°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH	H	H	H	10	177-178°C (Base)
	4-CH <sub>3</sub> -CONH	H	H	H	2	270-272°C
	2-CN	H	H	H	3	219-220°C
	2-CN	H	H	H	7	187-190°C
25						

412333

23 OCT 1974

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	P. de f. del clorhidrato
5	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  4\text{-H}_5\text{C}_2\text{-C-} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	H	H	H	6	205-207°C
	4-H <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	6	252-254°C
	2-CONH <sub>2</sub>	H	H	H	6	175-180°C (Base)
	4-H <sub>3</sub> C-CO-NH-	H	H	H	6	176-178°C (Base)
10	-CH <sub>2</sub> -					
	4-H <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	4	156-157°C (Base)
	2-O-CH <sub>2</sub> -CH	H	H	H	6	86-89°C (Base)
	2-CN	5-CH <sub>3</sub>	H	H	6	206-209°C
	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	6	196-198°C
15	4-H <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	2	238-240°C
	2,3-Benzo-	H	H	H	6	198-200°C
	4-CN	H	H	H	6	210-211°C
	2-OCH <sub>3</sub>	4-CN	H	H	6	178-182°C
	4-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	6	285-288°C
20	2-C=CH	H	H	H	6	140-142°C
	2-NH-CO-NHCH <sub>3</sub>	H	H	H	6	150-153°C (Base)
	2-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	6	156-158°C
	4-tert.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	6	223-226°C
	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	H	6	255-258°C
25	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	6	162-163°C

412333 23 OCT. 1974



$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$n$	P. de f. del clorhidrato
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO-	H	H	H	2	145-148°C (Base)

5

Ejemplo 4

N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2'-aliloxifenoxi)-1-propil-  
-1,2-etilendiamina.2HCl

10

10,3 g (0,05 moles) de 1-(2'-aliloxifenoxi)-2,3-epoxipropano y 1,5 g (0,025 moles) de etiléndiamina son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas en 100 ml de etanol. Después de separar por destilación el disolvente, el residuo sólido (12,6 g) es recristalizado en acetato de etilo con adición de éter de petróleo. La base es disuelta en metanol y se añade HCl etéreo. El clorhidrato que se separa por cristalización es recristalizado nuevamente en metanol.

15

20

Rendimiento: 3,4 g p. de f.: 188-190°C.

Ejemplo 5

25 N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4'-acetaminofenoxi)-1-propil-

412333<sup>23</sup> OCT. 1973



-1,6-hexametilendiamina

20,7 g (0,1 moles) de 1-(4'-acetamino-  
fenoxi)-2,3-epoxipropano son calentados a reflujo  
5 durante 2 horas con 5,8 g (0,05 moles) de 1,6-hexa-  
metiléndiamina en 200 ml de etanol. Después de en-  
friamiento, el derivado diamínico es aislado en for-  
ma de producto cristalizado incoloro y es recrista-  
lizado varias veces en metanol.

10 P. de f.: 179-181°C, rendimiento 5,8 g.

Ejemplo 6

15 N,N'-bis-2-hidroxi-3-(2'-cianofenoxi)-1-propil-7-  
-1,6-hexametilendiamina. 2HCl

87,5 g (0,5 moles) de 1-(2'-cianofeno-  
xi)-2,3-epoxipropano son disueltos con 29 g (0,25 mo-  
les) de hexametiléndiamina en 750 ml de metanol y son  
20 calentados a ebullición bajo reflujo durante tres ho-  
ras. Después de separar por destilación el disolven-  
te, el residuo es digerido con alrededor de 700 ml  
de HCl diluído y se separan las porciones insolu-  
bles. La fase acuosa es fraccionada con NaOH, y alcali-  
25 nizada, siendo recogidas en éter las porciones bá-

412333

23 OCT. 1974



sicas que precipitan entre pH 7,5 y 8,5, y siendo  
lavadas con H<sub>2</sub>O . Después de secar y separar el  
éter por destilación quedan alrededor de 16 g de  
base, que son disueltos en metanol y acidificados  
5 con HCl alcohólico. Por adición de éter se separan  
por cristalización 9 g de clorhidrato puro según  
análisis con punto de fusión de 200-203°C.

Ejemplo 7

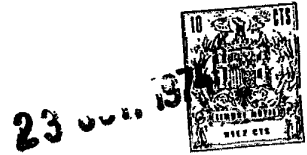
10

N,N'-bis- $\sqrt{1}$ -(2'-cloro-5'-metilfenoxi)-2-hidroxi-  
propil- $\sqrt{3}$ -butilen-1,4-diamina . 2 HCl

15

8,45 g (0,042 moles) de 1-(2'-cloro-  
5'-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en  
75 ml de etanol y se añaden 1,85 g (0,021 moles) de  
butilendiamina-1,4. Se calienta a ebullición a re-  
flujo durante dos horas, a continuación se concen-  
tra por evaporación hasta sequedad. El residuo es  
20 triturado con éter, las porciones sólidas son recr-  
talizadas en acetato de etilo con adición de éter de  
petróleo. Los cristales incoloros son disueltos en  
metanol, la solución es acidificada con HCl etéreo.  
El clorhidrato se separa por cristalización en for-  
25 ma incolora. Se obtienen 2,5 g con el punto de fusión

412333



de 233-235°C.

Ejemplo 8

5     N,N'-bis-1-(2'-cloro-5'-metilfenoxi)-2-hidroxi-pro-  
pan-3-etilendiamina-(1,2) . 2 HCl

10                   10 g (0,05 moles) de 1-(2'-cloro-5'-me-  
tilfenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos con 1,5 g  
15                   (0,025 moles) de etilendiamina en 100 ml de etanol.  
Después de poner en ebullición a reflujo durante dos  
horas se enfría con agua-hielo, separándose por cris-  
talización la bis-alcanolamina. El producto cristali-  
zado es filtrado con succión y recristalizado en di-  
20                   metilformamida. La base incolora, que funde a 156  
hasta 160°C, es disuelta en metanol y se añade HCl  
etéreo. El clorhidrato se separa por cristalización  
en forma incolora.

20                   Rendimiento: 3,2 g; p. de f.: 255-260°C.

Ejemplo 9

25     N,N'-bis-1-(2'-cloro-5'-metilfenoxi)-2-hidroxipro-  
pil-3-N,N'-bis-bencilhexameten-1,6-diamina. 2 HCl.

15 g (0,075 moles) de 1-(2'-cloro-5'-metil-

412333

23



fenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en 200 ml  
de etanol absoluto, se añaden 10,4 g (0,035 moles)  
de 1,6-dibencilaminohexano y se pone en ebullición  
a reflujo durante dos horas. Después de separar  
5 por destilación el disolvente, el residuo remanen-  
te es disuelto en acetonitrilo y acidificado con  
HCl alcohólico. Los cristales que se separan son  
recristalizados en metanol con adición de éter.

Rendimiento: 19,4 g, p. de f.: 185-188°C.

10 La presente solicitud, que corresponde a  
la presentada en la República Federal Alemana, el 6  
de Marzo de 1.972, bajo el nº P 22 10 620.3 y el 11  
de Diciembre de 1.972, bajo el nº P 22 60 444.0 se  
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente  
15 Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

20

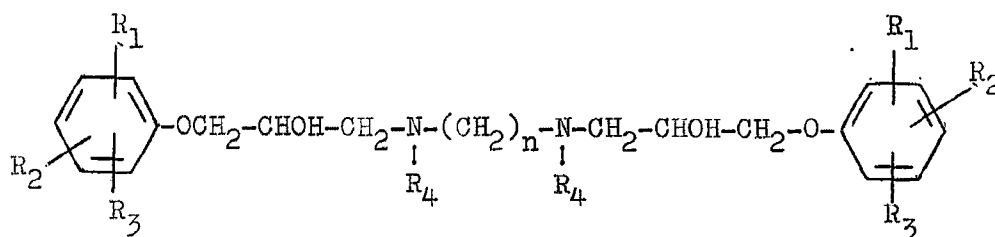
Los puntos de invención propia y nueva  
que se presentan para que sean objeto de esta soli-  
citud de Patente de Invención en España, por VEINTE  
años, son los que se recogen en las reivindicaciones  
25 siguientes:

412333



1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos N,N'-bis- $\beta$ -fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil- $\alpha$ ,  $\omega$ -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I

5



10

(I)

en donde  $R_1$  significa un grupo con la fórmula  $-(CH_2)_x-$   
 $-CN$ ,  $-(CH_2)_x-NH_2$ ,  $-(CH_2)_x-NH COOR_5$  (significando  $R_5$   
 15 un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono),  
 $-(CH_2)_x-NH$ -acilo (representando "acilo" preferible-  
 mente un acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono  
 o benzoílo),  $-(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$  (significando  $R_6$  y  $R_7$ ,  
 independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo al-  
 20coholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueni-  
 lo con 3 a 5 átomos de carbono o, juntamente con el  
 átomo de nitrógeno, un grupo piperidilo, piperazini-  
 lo, morfolinilo o pirimidilo) representando  $x$  un nú-  
 mero entero de 0 a 3; o  $R_1$  representa  $-OH$ ,  $-COOH$ ,  
 25  $COOR$  (significando  $R$  un grupo alcoholo con 1 a 4 áto-

412333<sup>23</sup> 06 1974



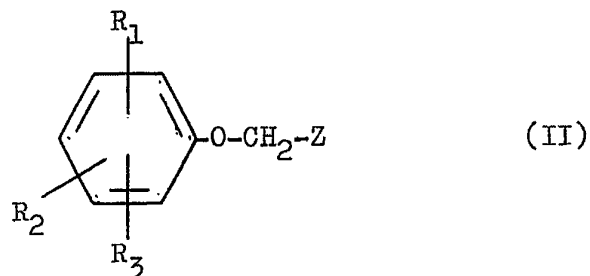
mos de carbono, preferiblemente metilo),  $\text{CONH}_2$ , un grupo alcoholo con 4 ó 5 átomos de carbono (preferiblemente ter.butilo o ter.amilo), un grupo alcoxi con 4 ó 5 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente alilo), un grupo alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono (preferiblemente etinilo), un grupo alqueniloxi o alquinoxiloxi con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo aliloxi o propargiloxi), un grupo acilo alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo acilo aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, un grupo alcoholitio con 1 a 4 átomos de carbono,  $\text{NO}_2$ , un grupo hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo),  $\text{CF}_3$ , un grupo arilo, aril-alcoholo inferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcoholo inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, cuya porción arílica tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohol- o dialcohol- (preferiblemente metil o dimetil)-sulfonilamido con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcoholo o halógeno o,

412333

23



caso de que  $R_4$  sea diferente de H,  $R_1$  puede signi-  
 ficar también alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos  
 de carbono,  $R_2$  significa hidrógeno, halógeno, un  
 grupo alcoholo, alcoxi, alqueniolo o alquenioloxi con  
 5 hasta 5 átomos de carbono;  $R_3$  significa hidrógeno,  
 halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi con hasta 5  
 átomos de carbono; o  $R_2$  y  $R_3$ , juntamente con el ani-  
 llo bencénico forman el grupo naftiolo, tetrahiolo,  
 indaniolo o indoliolo, y  $R_4$  significa hidrógeno, alco-  
 hilo con hasta 5 átomos de carbono o un grupo aral-  
 cohilo así como n significa un número entero de 1 a  
 10, así como sus sales por adición de ácido fisioló-  
 gicamente compatibles, caracterizado porque se hace  
 reaccionar un epóxido o una halogenohidrina de la  
 fórmula general II

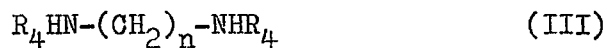


en la que  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba  
 citados y Z significa el grupo  $\begin{matrix} -CH_2-CH_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{matrix}$  o  $-CHOH-CH_2-Hal$

412333 23 OCT 1974



(Hal = átomo de halógeno), con una alcoholendiamina de la fórmula general III



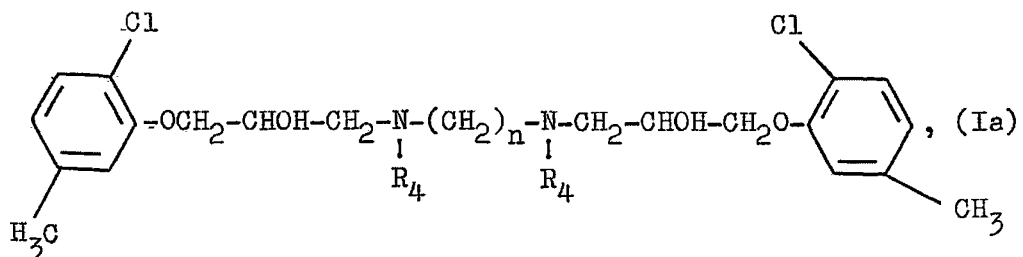
5

en la que  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba citados; y las bases obtenidas se transforman en caso deseado en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido apropiado.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, para la preparación de nuevos N,N'-bis- $\beta$ -(2-cloro-5-metil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil- $\alpha$ ,  $\omega$ -diaminoalcanos de la fórmula general

15



20

25

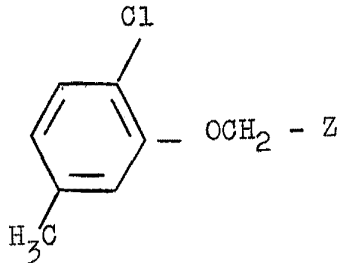
en la que  $R_4$  significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo aralcoholo, y  $n$  significa un número de 2 a 10, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se parte

23 OCT 1974

412333

de un compuesto de la fórmula general

5



, (II a)

10

en la que Z tiene los significados indicados en la reivindicación 1ª.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N,N'-bis- $\beta$ -fenoxi sustituido-2-hidroxi- $\omega$ -1-propil- $\alpha$ ,  $\omega$ -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos.

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

20

Madrid,

23 OCT. 1974

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

25