



412963

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl.²: C07C, C07D //
A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-ARILOXI-2-PROPANOLAMINAS
FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS "

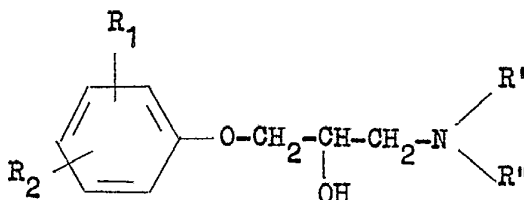
Solicitante: La Entidad española: LABORATORIOS LIADE, S. A.
domiciliada en Madrid, calle Joaquín Costa
nº 26.

Inventores: Don Antonio Fernando MONTORO;
Don Juan Ramón CONDE y
Don Juan BERMEJO.

412963



Esta invención tiene por objeto la síntesis de
1-Ariloxi-2-propanol-aminas de estructura general



- Los nuevos compuestos obtenidos tienen una acción
5. blocante de los receptores β adrenérgicos. Esta acción se ha manifestado farmacodinámicamente en el aparato cardiovascular por inhibición de la respuesta tensional debida a la isoprenalina. La administración de estos compuestos produce una discreta hipotensión arterial periférica acompañada de una disminución de los efectos cronótropo e inótropo. También se ha puesto de manifiesto un neto efecto antiarrítmico frente a la arritmia experimental del perro y cobaya.

15. Los nuevos compuestos obtenidos no interfieren el normal funcionamiento del aparato respiratorio, aunque sí inhiben el broncoespasmo producido por la histamina.

La acción anestésico-local ha sido superior a la correspondiente a la xilocaina. Tanto para la anestesia de conducción como para la de contacto.

20. Algunos compuestos de esta serie han demostrado unas actividades analgésica, antiinflamatoria y antigranulomatosa superiores a las producidas por la fenilbutazona.

Se han encontrado también un efecto miorrelajante de la fibra uterina grávida.

412963



Estos productos han demostrado, sobre el aparato digestivo, una clara actividad frente a los espamos inducidos por la Acetilcolina, Histamina, Serotonina, cloruro de Bario y Nicotina.

5. Aparte de un efecto antiparkinsoniano no se ha encontrado actividad psicótrópa notable en esta serie de nuevos farmacos.

10. La DL₅₀ de estos compuestos ha sido relativamente alta para la via parenteral y muy alta para la vía digestiva, por lo que el campo de manejabilidad terapéutica es muy amplio.

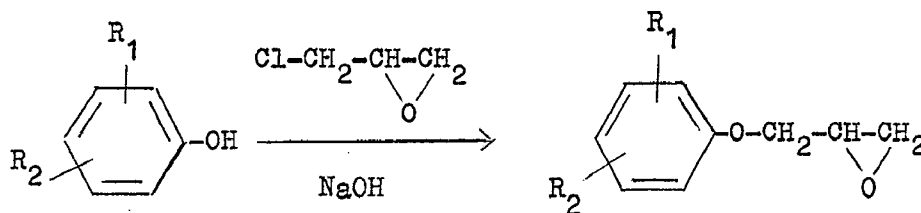
DESCRIPCION DEL PROCESO.-

15. Para obtener esta serie de nuevos compuestos hemos partido de fenoles que con 1-cloro-2,3-epoxi-propano en presencia de un catalizador básico (hidróxido sódico) producen los derivados oxiránicos correspondientes. En un segundo proceso estos eteres glicídicos se hacen reaccionar con amoniaco, aminas o amino alcoholes, produciendo las ariloxi-propanol-aminas en forma de base libre. Estas bases después de destiladas son disueltas en etanol absoluto y, por paso de una corriente de cloruro de hidrógeno seco, cristalizan sus clorhidratos.

20.

Las reacciones que tienen lugar con las siguientes:

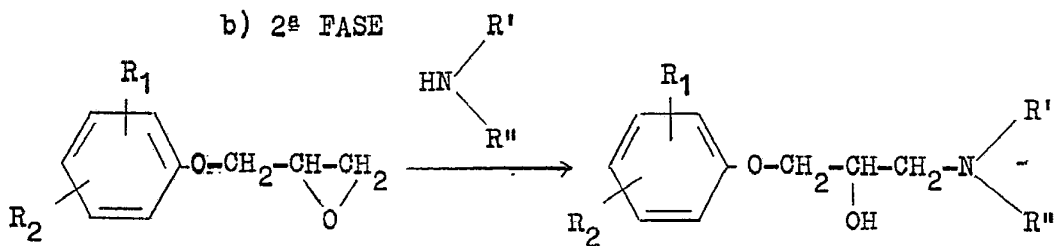
a) 1ª FASE





412963

23



Damos a continuación el procedimiento general de síntesis para estos nuevos compuestos.

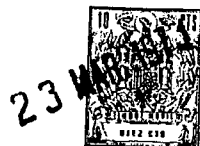
PRIMERA FASE.- SINTESIS DE LOS ETERES GLICIDICOS

- 5. A 1 mol del correspondiente fenol disuelto en una disolución acuosa de hidróxido sódico (1,2 moles/l) son añadidos, con fuerte agitación, gota a gota 1,5 moles de 1-cloro-2,3-epoxipropano y a una temperatura que puede oscilar entre 0º y 60º C. Terminada la adición se mantiene en agitación a temperatura ambiente entre 10 y 22 horas. El eter glicídico es extraído por tres veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos son reunidos y tratados con unos centímetros cúbicos de ácido acético glacial y lavados con agua. Se seca la capa acuosa con sulfato sódico anhidro y el
- 10. cloroformo es eliminado a vacío en un evaporador rotativo. El residuo es destilado a presión reducida. Algunos de estos eteres glicídicos son sólidos y son recristalizados en eter de petróleo (40º-60ºC), eter de petróleo (40º-60ºC)-eter, o etanol. Los eteres glicídicos intermedios así como sus
- 15. constantes físicas están enlistados en la tabla I.
- 20.

SEGUNDA FASE.- OBTENCION DE LOS 1-ARILOXI-2-PROPANOL-AMINAS.-

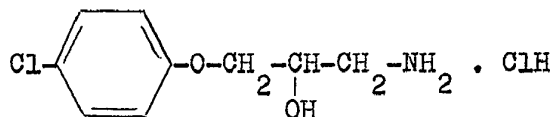
- 25. A 1 mol del glicidil-eter obtenido en la fase anterior, disuelto en 1000 cc. de etanol, se añaden 1,2 moles de la amina correspondiente y se calienta a 60º por dos horas con fuerte agitación. Se deja enfriar y se elimina el alcohol

412963

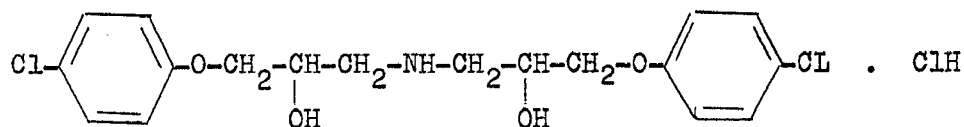


en un evaporador rotativo. El residuo es disuelto en etanol absoluto y sobre él se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno seco. Se deja enfriar el frigorífico y se recristaliza en etanol-eter. Por el procedimiento antes descrito hemos obtenido los siguientes compuestos, que denominaremos con la referencia que se cita

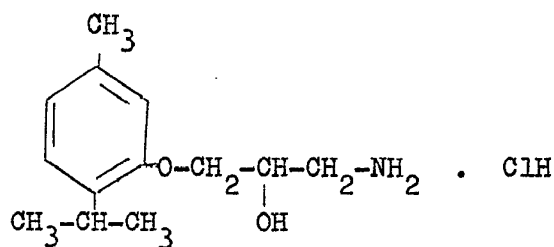
Ref.: - LIA-784



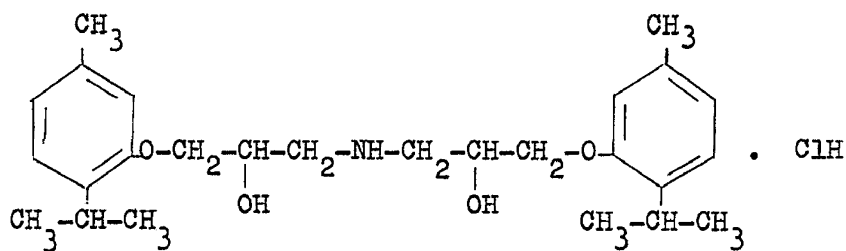
Ref.: - LIA-785



Ref.: - LIA-791



Ref.: - LIA-792



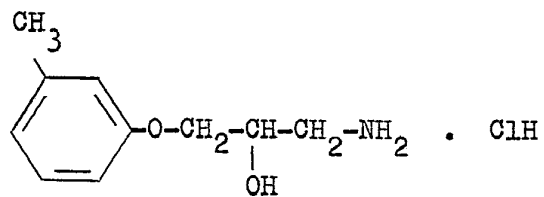
30-4-76

- 6 -

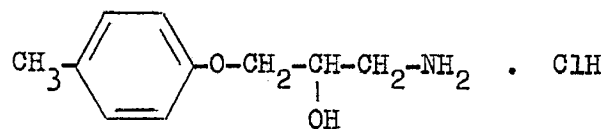
412963



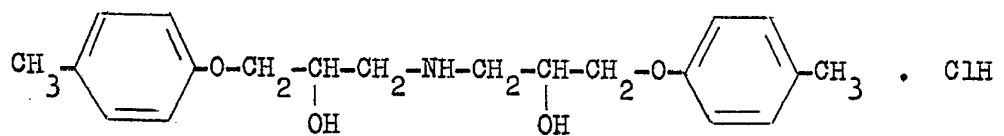
Ref.: - LIA-793



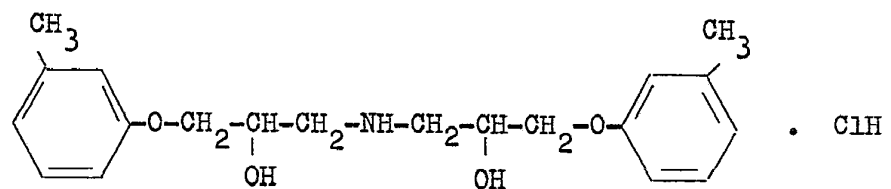
Ref.: - LIA-794



Ref.: - LIA-795

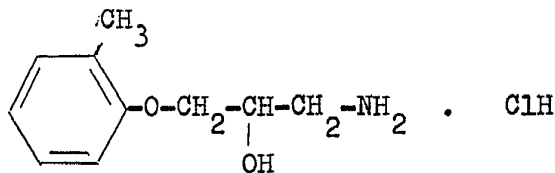


Ref.: - LIA-796

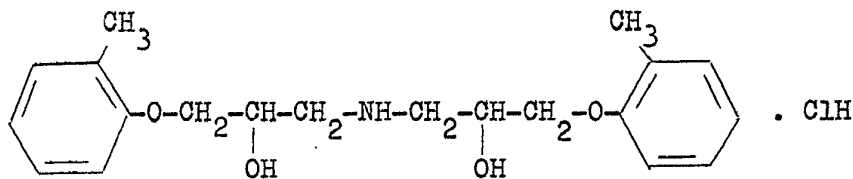




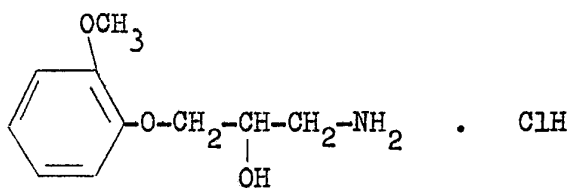
Ref.: - LIA-808 **412963**



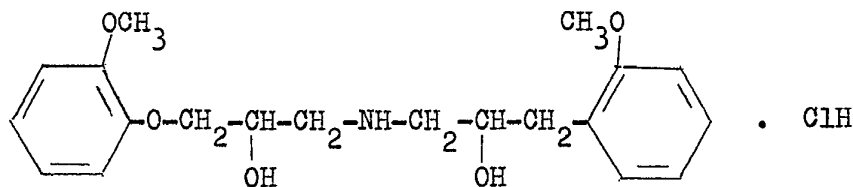
Ref.: - LIA-809



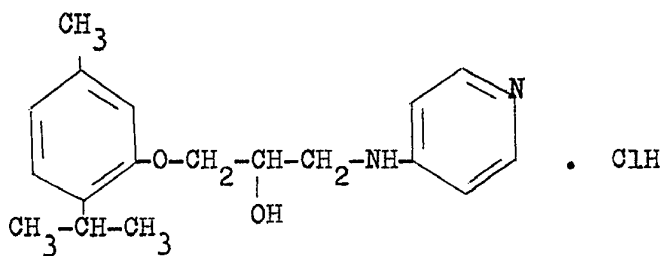
Ref.: - LIA-810



Ref.: - LIA-811



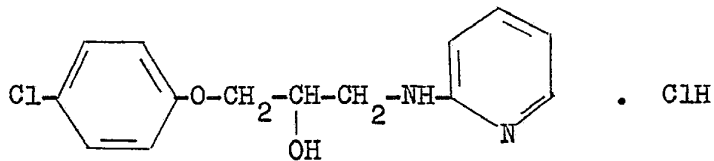
Ref.: - LIA-816



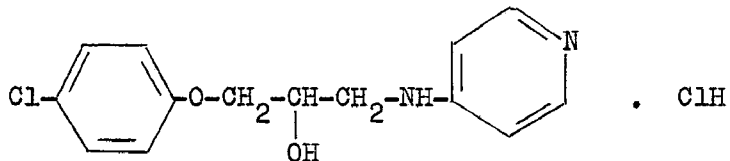
412963



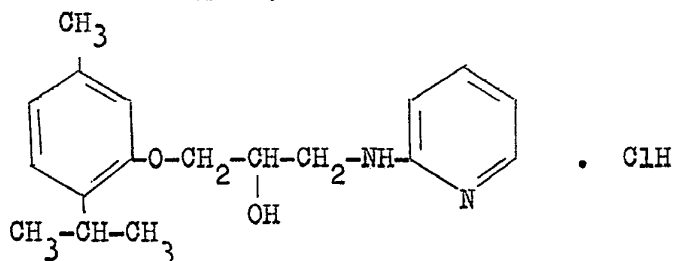
Ref.: - LIA-819



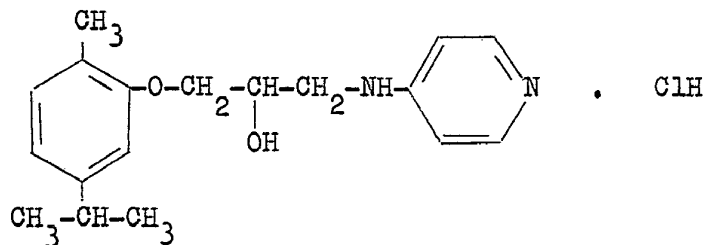
Ref.: - LIA-823



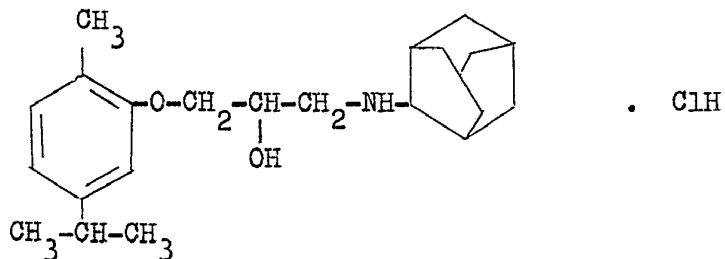
Ref.: - LIA-824



Ref.: - LIA-829



Ref.: - LIA-830

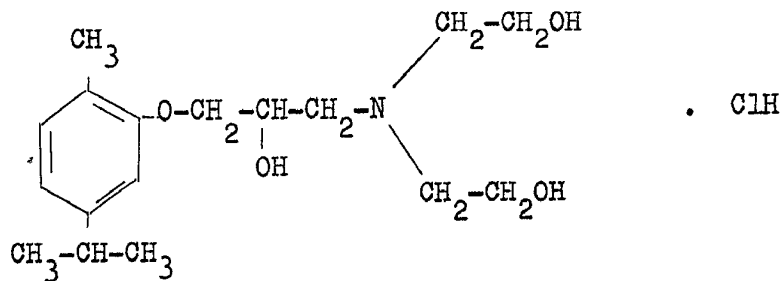


412963

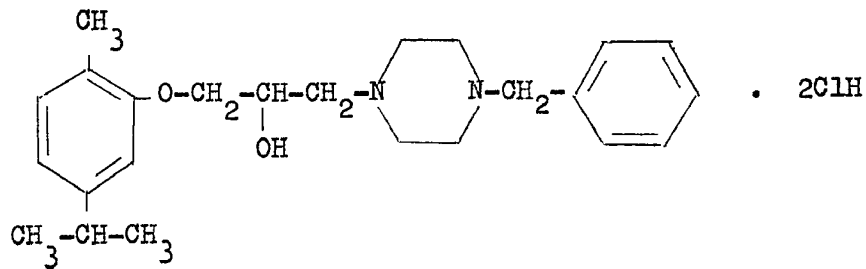
23



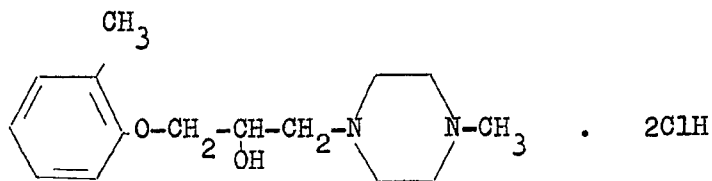
Ref.: - LIA-831



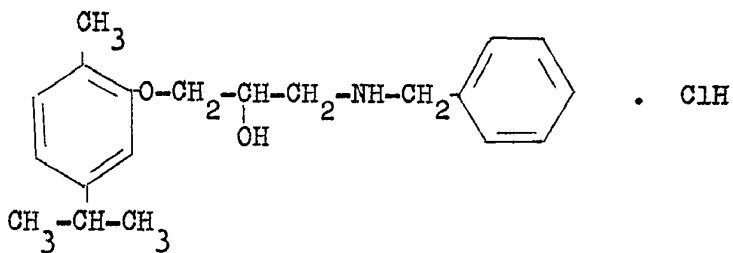
Ref.: - LIA-834



Ref.: - LIA-835



Ref.: - LIA-836



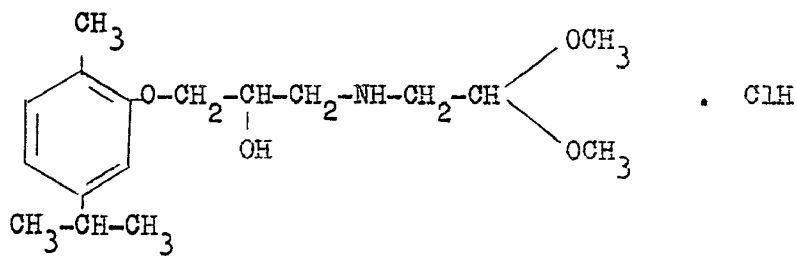
90-4-75

412963

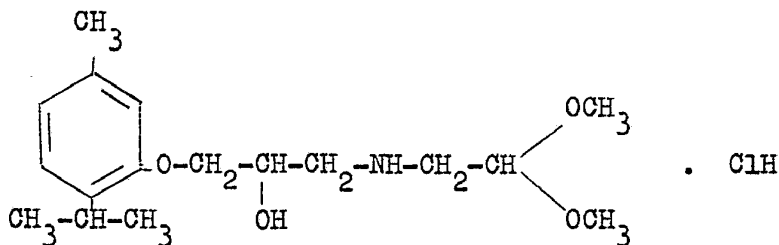
23



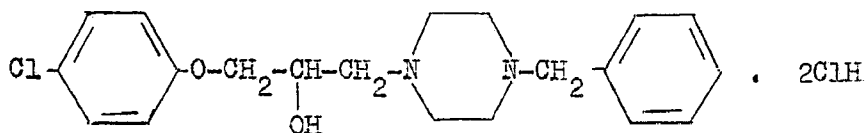
Ref: - LIA-837



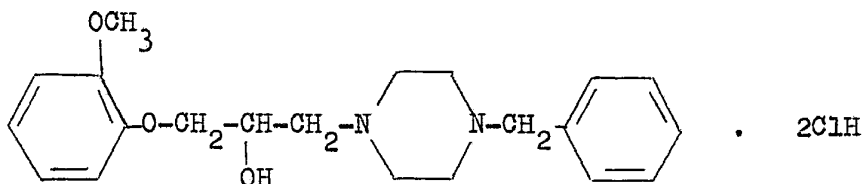
Ref.: - LIA-838



Ref.: - LIA-845



Ref.: - LIA-846

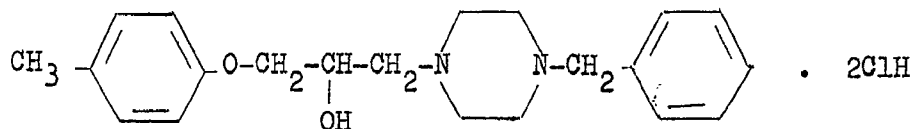


23

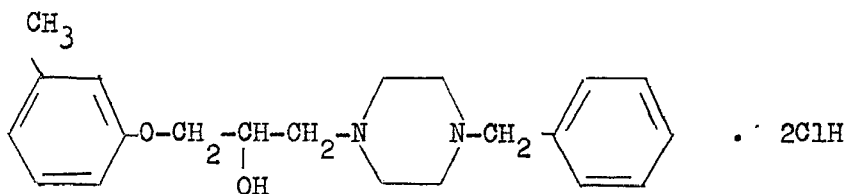


Ref.: - LIA-847

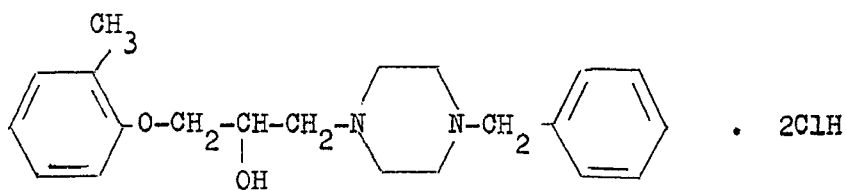
412963



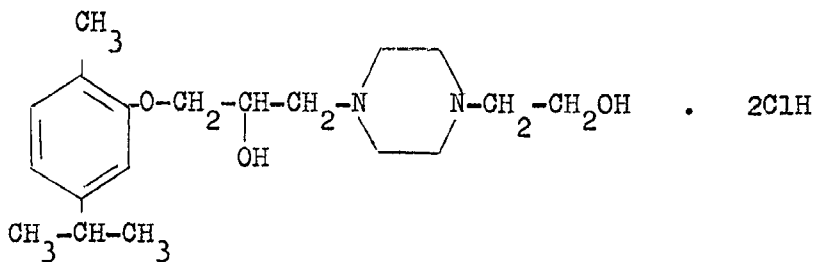
Ref.: - Lia-848



Ref.: - LIA-849



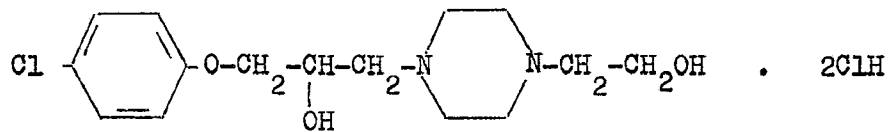
Ref.: - LIA-850



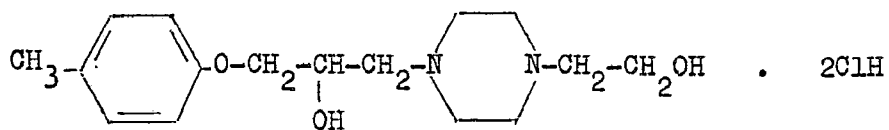


Ref.: - LIA-851

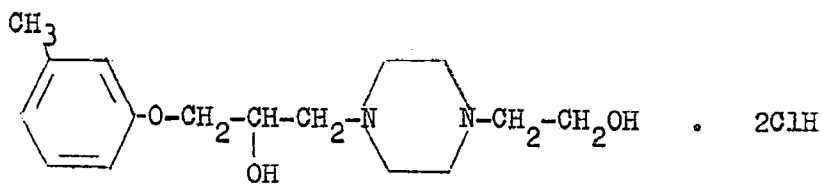
412963



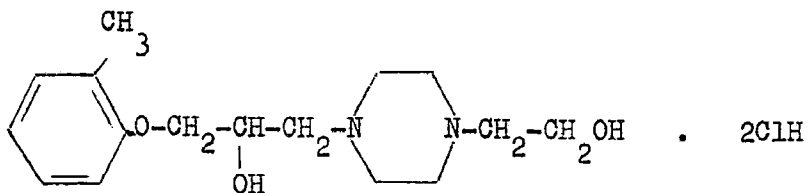
Ref.: - LIA-852



Ref.: - LIA-854

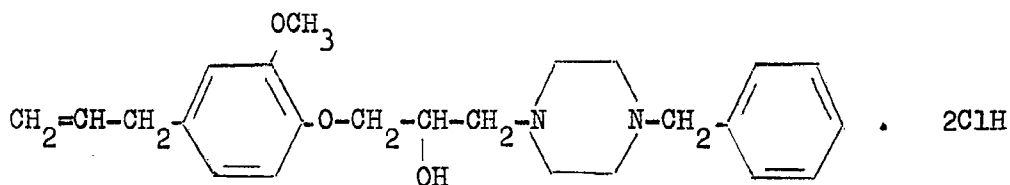


Ref.: - LIA-855

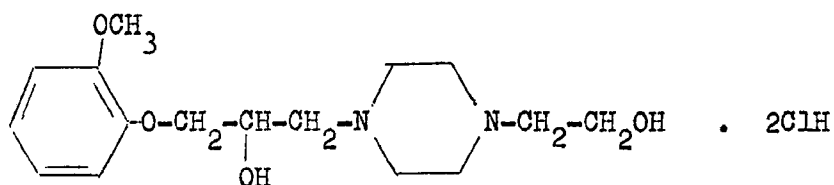




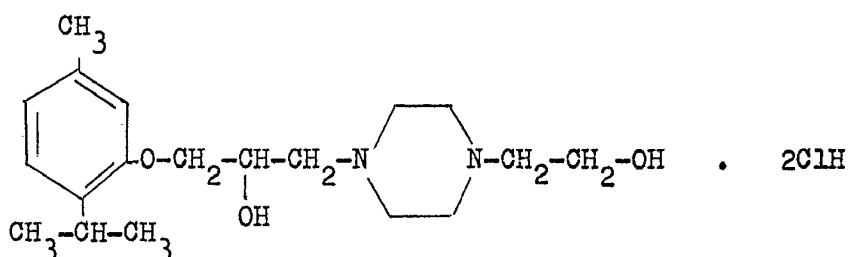
Ref.: - LIA-856



Ref.: - LIA-857



Ref.: - LIA-858



En la Tabla I se reflejan los éteres glicídicos intermedios y los puntos de fusión de los compuestos de esta serie, así como sus análisis elementales se reflejan en la Tabla II.

5. Además de los clorhidratos de estos compuestos pueden obtenerse otras sales, ya sean de ácido inorgánico u orgánico que sean apropiados para la formación de sales terapéuticamente utilizables.

412963



La invención será descrita en los ejemplos que siguen, sin que los mismos deban ser considerados como una limitación del objeto de la invención.

EJEMPLO 1.- SINTESIS DEL LIA-830.-

1^{er} PASO

5.

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de llave y refrigerante son disueltos 150 g (1 mol) de timol en una disolución acuosa conteniendo 48 g (1,2 moles) de hidróxido sódico.

10.

La disolución del fenato formada, es enfriada entre -5 y 0°C. Se añaden entonces por el embudo de llave gota a gota 92,5 g de 1-Cloro-2,3-epoxipropano con fuerte agitación, de manera que la temperatura permanezca entre los límites anteriormente fijados.

15.

Después de la adición se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de reacción es entonces extraída con tres porciones de 200 cc. de cloroformo. Los extractos son reunidos y tratados con 5 cc. de ácido acético glacial. El extracto clorofórmico es lavado con cinco porciones de 200 cc. de agua destilada, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el cloroformo en un evaporador rotativo. El residuo se destila a vacío.

20.

Después de la adición se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de reacción es entonces extraída con tres porciones de 200 cc. de cloroformo. Los extractos son reunidos y tratados con 5 cc. de ácido acético glacial. El extracto clorofórmico es lavado con cinco porciones de 200 cc. de agua destilada, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el cloroformo en un evaporador rotativo. El residuo se destila a vacío.

Punto de ebullición 120°/2 mm.

25.

ANALISIS ELEMENTAL.-

Encontrado

Calculado

% C	% H
75,89	8,80

% C	% H
75,72	8,73

FORMULA EMPIRICA: $C_{13}H_{18}O_2$

412963

23



CROMATOGRAFIA FASE GASEOSA.-

Aparato: Carlo Erba; Modelo: Fractopac G-1 de doble columna; Detector: Ionización de llama; Gas portador: Nitrógeno; Flujo gas portador: 30 cc/min.

- 5. Temperatura de la columna 170°
- Tiempo de retención 266 seg.

2° PASO

- 10. En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante de aire y fuerte agitación, se añaden 206 g (1 mol) de (1,2 epoxi-3-timoxi) propano disueltos en 1000 cc. de etanol absoluto. Por la boca que queda abierta se añaden en pequeñas porciones 181,51 g (1,2 moles) de amantadina base. Se calienta la mezcla de reacción con fuerte agitación durante 6-7 horas. Se elimina el etanol a vacío y el
- 15. residuo se disuelve en alcohol absoluto y se le pasa corriente de cloruro de hidrógeno seco. Se deja en un refrigerador toda la noche y cristaliza el producto LIA-830. Se recrystaliza en etanol absoluto.

Punto de fusión: 212-213°C

20. ANALISIS ELEMENTAL.-

Encontrado				Calculado			
%C	%H	%N	% Cl ⁻	%C	%H	%N	%Cl ⁻
70,22	9,36	3,68	9,02	70,13	9,14	3,55	8,89

FORMULA EMPIRICA: C₂₃H₃₅O₂N . ClH

- 25. Peso molecular: 393,5

CROMATOGRAFIA CAPA FINA.-

Soporte: Silicagel GF₂₅₄; Placas: 20x20 cm.

Recorrido del frente: 10 cm.

Solvente: Butanol/acético/H₂O 4:1:5

- 30. Rf = 0,6

41296323



ESPECTRO INFRARROJO: Ver figura 18

ESPECTRO ULTRAVIOLETA:

$C = 1 \text{ mg}/100 \text{ cc. en H}_2\text{O}$

$\lambda_m = 198$

$E_1^{1\%} \text{ cm} = 880$

5.

EJEMPLO 2º.- SINTESIS DEL LIA-819 (M-42).-

1º PASO

10. 128,5 g de p clorofenol (1 mol), son disueltos en una disolución formada por 48 g (1,2 moles) de hidróxido sódico en 1 l. de agua destilada. Esta disolución es añadida en un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de llave y refrigerante de aire, a 138,7 g 1-cloro-2,3 epoxipropano con fuerte agitación y a una temperatura que oscile entre 0-5°C. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente por 18-20 h. Se extrae tres veces con 250 cc. de cloroformo. A la capa orgánica se añaden 2 cc. de ácido acético. Se lava con agua; se elimina el cloroformo en un evaporador rotativo y el residuo se destila a vacío. El destilado se recristaliza en eter de petróleo.

15.

20.

Punto de fusión 32º

CROMATOGRAFIA EN FASE GASEOSA.-

Aparato: Carlo Erba; Modelo; Fractopac G-1 de doble columna; Detector: Ionización de llama; Gas portador: Nitrógeno; Flujo 30 cc/min; Temperatura de la columna: 170°C.

25.

Tiempo de retención: 352,3

ANALISIS ELEMENTAL CUANTITATIVO.-

Encontrado			Calculado		
% C	% H	% Cl	% C	% H	% Cl
58,60	4,90	17,27	58,53	4,87	19,30



412963 23

2º PASO

A 184,5 g (1 mol) del producto procedente del paso anterior disueltos en 600 cc. de etanol, son añadidos en un matraz de tres bocas con fuerte agitación y a temperatura

5. ambiente 94 g (1 mol) de 2 amino piridina disueltos en 500 cc. de etanol. La mezcla de reacción se mantiene a 60°C por tres horas. Se elimina el alcohol en un evaporador rotativo y el residuo es disuelto en etanol absoluto. A esta disolución se le pasa corriente de cloruro de hidrógeno seco a 0°C.

10. Se deja en un refrigerador y cristaliza el producto LIA-819, que se recrystaliza en etanol absoluto.

Punto de fusión: 177-180°C

ANALISIS ELEMENTAL.-

15.	Calculado				Encontrado			
	%C	%H	%N	% Cl	%C	%H	%N	% Cl
	53,33	5,07	8,88	22,53	53,40	5,10	8,90	22,49

FORMULA EMPIRICA: $C_{14}H_{16}O_2N_2Cl_2$

PESO MOLECULAR: 315

ESPECTRO INFRARROJO: Ver figura 14

20. ESPECTRO ULTRAVIOLETA:

C = 1 mg/100 cc. en H₂O

$\lambda_m = 198 m\mu$

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1.220$

Cromatografía Capa Fina. Solvente: Buta-

25. nol/acético/agua 4:1:5

R_f = 0,4

412963₂₃



ESPECTROS INFRARROJOS DE ESTOS COMPUESTOS.-

En las hojas de los planos que acompañan a la presente memoria, se han representado los espectros infrarrojos de estos compuestos según la siguiente relación de figuras y

5. compuestos:
- Figura 1: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-784
 - Figura 2 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-785
 - Figura 3 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-791
 - Figura 4 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-792
 - 10. Figura 5 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-793
 - Figura 6 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-794
 - Figura 7 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-795
 - Figura 8 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-796
 - Figura 9 : Espectro infrarrojo del compuesto LIA-808
 - 15. Figura 10: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-809
 - Figura 11: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-810
 - Figura 12: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-811
 - Figura 13: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-816
 - Figura 14: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-819
 - 20. Figura 15: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-823
 - Figura 16: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-824
 - Figura 17: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-829
 - Figura 18: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-830
 - Figura 19: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-831
 - 25. Figura 20: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-834
 - Figura 21: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-835
 - Figura 22: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-836
 - Figura 23: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-837
 - Figura 24: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-838
 - 30. Figura 25: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-845

412963₂₃ MEXI



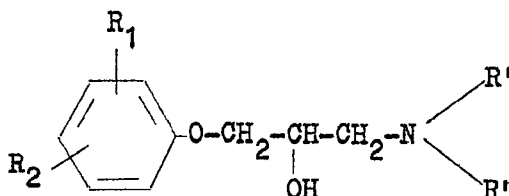
- Figura 26: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-846
- Figura 27: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-847
- Figura 28: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-848
- Figura 29: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-849
- 5. Figura 30: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-850
- Figura 31: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-851
- Figura 32: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-852
- Figura 33: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-854
- Figura 34: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-855
- 10. Figura 35: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-856
- Figura 36: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-857
- Figura 37: Espectro infrarrojo del compuesto LIA-858.

N O T A

15. La Patente de Invención que se solicita, por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-ARILOXI-2-PROPANOLAMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS", según las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

20. 1ª.- Procedimiento de obtención de 1-ariloxi-2-propanolaminas farmacológicamente activos, que responden a la fórmula general:



25. en la que los radicales R₁ y R₂ que van unidos al anillo aromático pueden ser respectivamente y a la vez:

412963²³



	R_1	R_2
	(p) Cl-	H
	(p) Cl-	H
	(m) CH ₃ -	(p) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
5.	(m) CH ₃ -	(p) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(m) CH ₃ -	H
	(p) CH ₃ -	H
	(p) CH ₃ -	H
	(m) CH ₃ -	H
10.	(o) CH ₃ -	H
	(o) CH ₃ -	H
	(o) CH ₃ O-	H
	(o) CH ₃ O-	H
	(m) CH ₃ -	(o) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
15.	(p) Cl-	H
	(p) Cl-	H
	(m) CH ₃ -	(o) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(o) CH ₃ -	(m) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(o) CH ₃ -	(m) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
20.	(o) CH ₃ -	(m) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(o) CH ₃ -	(m) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(o) CH ₃ -	H
	(o) CH ₃ -	(m) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(o) CH ₃ -	(m) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
25.	(m) CH ₃ -	(o) CH ₃ - $\overset{ }{\text{C}}\text{H}$ -CH ₃
	(p) Cl-	H
	(o) CH ₃ O-	H
	(p) CH ₃ -	H
	(m) CH ₃ -	H
30.	(o) CH ₃ -	H



412963

23 MAR

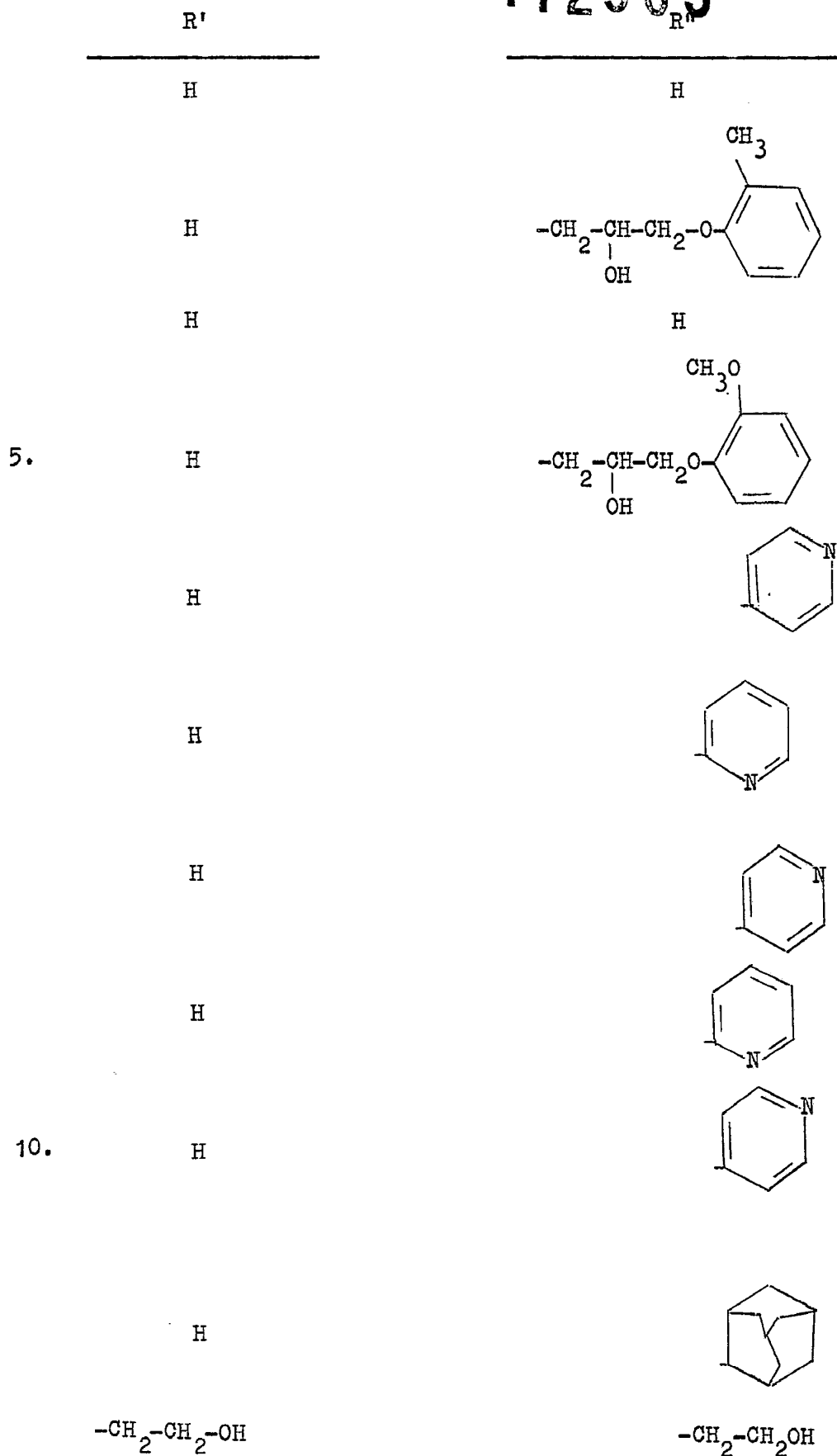
R_1	R_2
(o) CH_3-	(m) $\text{CH}_3-\overset{ }{\text{CH}}-\text{CH}_3$
(p) $\text{Cl}-$	H
(p) CH_3-	H
(m) CH_3-	H
(o) CH_3-	H
(o) $\text{CH}_3\text{O}-$	(p) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$
(o) $\text{CH}_3\text{O}-$	H
(m) CH_3-	(o) $\text{CH}_3-\overset{ }{\text{CH}}-\text{CH}_3$

Y en cuanto a los radicales R' y R'' unidos al nitrógeno en cada uno de los compuestos respectivamente y a la vez:

R'	R''
H	H
H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
H	H
H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$
H	H
H	H
H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$

23 MAR 1971
TO
BY
R18

412963



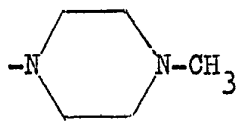
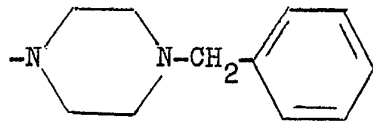
30-4-76

23 MAR 1955
10 5 15
11 12 13
14 15 16
17 18 19
20 21 22
23 24 25
26 27 28
29 30 31
32 33 34
35 36 37
38 39 40
41 42 43
44 45 46
47 48 49
50 51 52
53 54 55
56 57 58
59 60 61
62 63 64
65 66 67
68 69 70
71 72 73
74 75 76
77 78 79
80 81 82
83 84 85
86 87 88
89 90 91
92 93 94
95 96 97
98 99 100

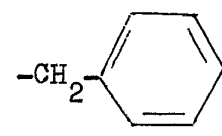
412963

R'

R''

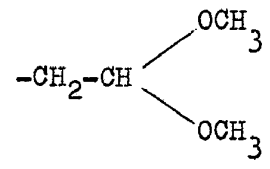


H

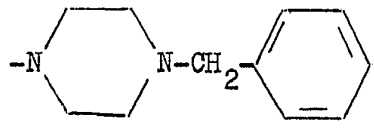
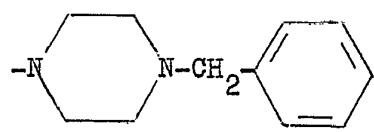
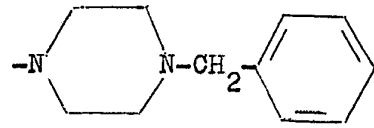
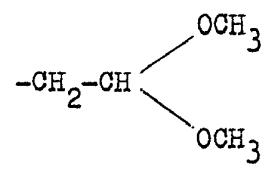


5.

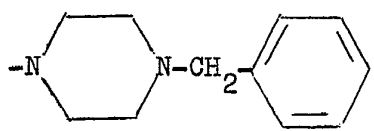
H



H



10.

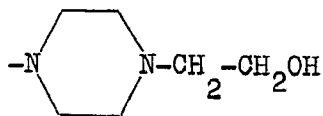
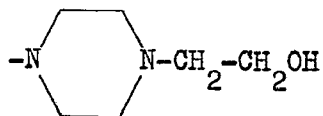
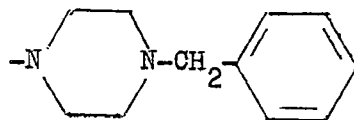


23 MAR 1955
U.S. PATENT OFFICE
WASHINGTON, D.C.

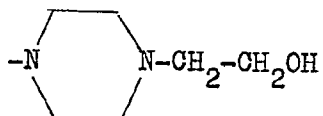
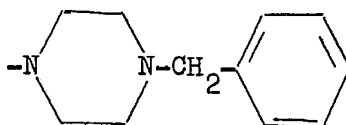
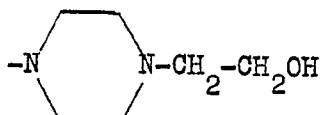
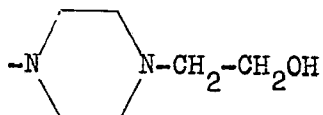
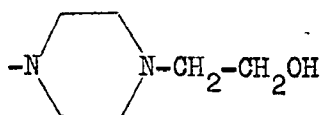
412963

R'

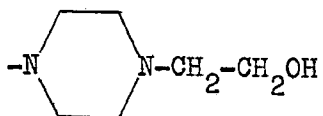
R''



5.



10.



30-4-76

412963

23



cuyo procedimiento está caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en dos fases; en la primera se hace reaccionar un fenol en medio alcalino con 1-cloro-2,3-epoxipropano a una temperatura que oscila entre 5 y 50°C; la

- 5. mezcla de reacción es extraída con cloroformo u otro disolvente orgánico; la disolución clorofórmica es acidificada con ácido acético y lavada con agua, eliminándose el cloroformo y destilándose a vacío el compuesto intermedio obtenido o bien cristalizándole en éter de petróleo, éter
- 10. de petróleo-éter ó alcohol y porque en la segunda fase de la reacción se adiciona sobre el epóxido obtenido en la fase primera, disuelto en etanol o tetrahidrofurano, la amina correspondiente a cada caso.

- 2ª.- Procedimiento de obtención de 1-ariloxi-2-propanolaminas farmacológicamente activos, según la reivindicación anterior, caracterizado porque los fenoles empleados en la fase primera son: p-cloro-fenol, timol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, guayacol, carvacrol y eugenol.
- 15.

- 3ª.- Procedimiento de obtención de 1-ariloxi-2-propanolaminas farmacológicamente activos, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en el 2º paso las aminas que se hacen reaccionar con los epóxidos intermedios son: amoníaco, 1-(p clorofenoxi)-2-(hidroxi)-propanolamina, 1-(timoxi)-2-(hidroxi)-propanolamina, 1-(p toliloxi)-2-(hidroxi)-propanolamina, 1-(m toliloxi)-2-(hidroxi)-propanolamina, 1-(o toliloxi)-2-(hidroxi)-propanolamina, 1-(guayacoloxi)-2-(hidroxi)propanolamina, 4-amino-piridina, 2-aminopiridina, amantadina, dietanolamina, bencilpiperazina, N-metil-piperazina, bencilamina, amino-acetaldehído-dimetilacetal, etanol-piperazina.
- 20.
- 25.
- 30.



412963

23 MAR 1973

4^a.- Procedimiento de obtención de 1-ariloxi-2-propanolaminas farmacológicamente activos, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque además de los clorhidratos pueden realizarse otras sales orgánicas o inorgánicas terapéuticamente utilizables.

5^a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-ARILLOXI-2-PROPANOLAMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintiseis hojas, escritas a máquina por una sola cara, más cinco hojas de Tablas y ocho de dibujos.

Madrid, 23 MAR. 1973

LABORATORIOS LIADE, S. A.
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.^a Dolores Jorquera

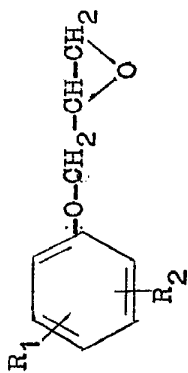


TABLA I

ETERES GLICIDICOS INTERMEDIOS

R ₁	R ₂	P. Ebullición P. Fusión	ANÁLISIS ELEMENTAL TEORICO		ANÁLISIS ELEMENTAL ENCONTRADO		FORMULA EMPIRICA
			% C	% H	% C	% H	
H	H	232º/735 mm	72,00	6,66	72,10	6,66	C ₉ H ₁₀ O ₂
(o) CH ₃ -	H	124º/2 mm	73,17	7,31	73,20	7,40	C ₁₀ H ₁₂ O ₂
(o) CH ₃ O-	H	145º/2 mm	66,66	6,66	66,71	6,61	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
(p) Cl-	H	32º P. Fusión	58,53	4,87	19,30 Cl	4,90	19,27 Cl C ₉ H ₉ O ₂ Cl
(o) $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -	(m) CH ₃	120º/2 mm	75,72	8,73	75,89	8,80	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
(p) NO ₂ -	H	67º P. Fusión	55,38	4,61	7,17 N	4,67	7,21 N C ₉ H ₉ O ₄ N
(p) CH ₃ -CONH-	H	122º P. Fusión	63,76	6,28	6,76 N	6,31	6,81 N C ₄ H ₁₃ O ₃ N
(p) CH ₂ =CH-CH ₂ -	(o) CH ₃ O-	144º/1 mm	70,90	7,27	70,81	7,32	C ₁₃ H ₁₆ O ₃
(m) CH ₃ -	H	118º/1 mm	73,17	7,31	73,25	7,25	C ₁₀ H ₁₂ O ₂
(o) CH ₃ -	(m) $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -	112º/2 mm	75,72	8,73	75,81	8,80	C ₁₃ H ₁₈ O ₂

412963



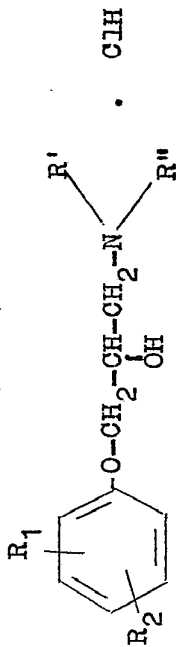


TABLA II

SERIE LIA.- PRODUCTOS FINALES

PRODUCTO	R ₁	R ₂	R'	R''	PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO			ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO			FORMULA EMPIRICA		
						%C	%H	%N	%C	%H	%N		%Cl	
LIA-784	(p) Cl-	H	-NH ₂		176	45,37	5,46	5,88	28,83	45,40	5,51	5,92	28,79	C ₉ H ₁₃ O ₂ NCl ₂
LIA-785	(p) Cl-	H	-HN-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-		182	51,12	5,20	3,31	25,20	51,19	5,23	3,29	25,22	C ₁₈ H ₂₂ O ₄ Cl ₃
LIA-791	(m)CH ₃ -	(o) iso-Pr	-NH ₂		156	60,11	8,47	5,39	13,68	60,18	8,51	5,41	13,59	C ₁₃ H ₂₂ O ₂ NCl
LIA-792	(m)CH ₃ -	(o) iso-Pr	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-		120	67,02	8,59	3,00	7,62	67,11	8,56	2,98	7,63	C ₂₆ H ₄₀ O ₄ NCl
LIA-793	(m)CH ₃ -	H	-NH ₂		245	55,17	7,35	6,43	16,09	55,21	7,37	6,39	16,10	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ NCl
LIA-794	(p)CH ₃ -	H	-NH ₂		301	55,17	7,35	6,43	16,09	55,15	7,31	6,40	16,13	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ NCl
LIA-795	(p)CH ₃ -	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-		202	62,90	7,38	3,66	9,30	62,84	7,41	3,72	9,22	C ₂₀ H ₂₈ O ₄ NCl
LIA-796	(m)CH ₃ -	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-		125	62,90	7,38	3,66	9,30	62,88	7,39	3,70	9,27	C ₂₀ H ₂₈ O ₄ NCl
LIA-808	(o)CH ₃ -	H	-NH ₂		258	55,17	7,35	6,43	16,32	55,21	7,32	6,39	16,40	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ NCl

4129633



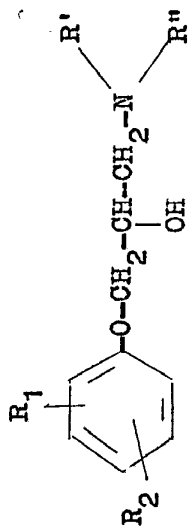


TABLA II (CONTINUACION)

SERIE LIA.- PRODUCTOS FINALES

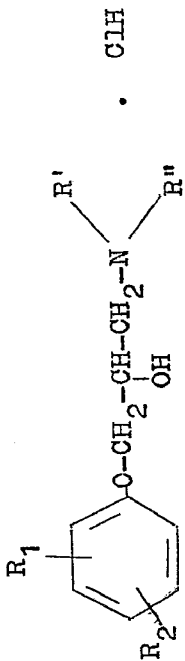
PRODUCTO	R ₁	R ₂	R'	R''	PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO			ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO			FORMULA EMPIRICA
						%C	%H	%N	%C	%H	%N	
LIA-809	(o)CH ₃	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-		127	62,90	7,33	3,65	62,88	7,32	3,61	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ NCl
LIA-810	(o)CH ₃	H	-NH ₂		177	51,39	6,85	5,99	51,42	6,80	6,00	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ NCl
LIA-811	(o)CH ₃	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-		101	58,04	6,77	3,38	58,11	6,69	3,41	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ NCl
LIA-816	(m)CH ₃	(o)iso-Pr	-NH-		195	64,19	7,42	8,32	64,21	7,49	8,30	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₂
LIA-819	(p)Cl-	H	-HN-		180	53,33	5,07	8,88	53,40	5,10	8,90	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₂
LIA-823	(p)Cl-	H	-NH-		227	55,33	5,07	8,88	55,31	5,12	8,92	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₂
LIA-824	(m)CH ₃	(o)iso-Pr	-HN-		157	64,19	7,42	8,32	64,21	7,39	8,27	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₂
LIA-829	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-HN-		186	64,19	7,42	8,32	64,21	7,40	8,34	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₂
LIA-830	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-HN-		213	70,13	9,14	3,55	70,22	9,36	3,68	C ₂₃ H ₃₆ O ₂ NCl

412963



TABLA II (CONTINUACION)

SERIE LIA.- PRODUCTOS FINALES



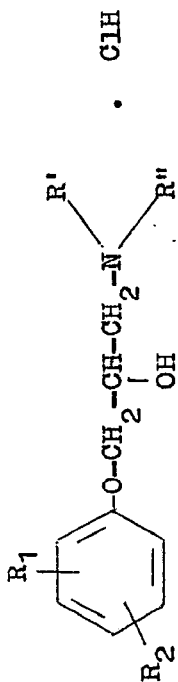
PRODUCTO	R ₁	R ₂	R'	R''	PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO				ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO				FORMULA EMPIRICA
						%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl	
LIA-831	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	102	58,70	8,63	4,02	10,21	58,73	8,71	4,09	10,25	C ₁₇ H ₃₀ N ₄ O ₄ Cl
LIA-834	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	238	67,44	8,43	6,55	16,62	67,51	8,50	6,59	16,72	C ₂₄ H ₃₆ O ₂ N ₂ Cl ₂
LIA-835	(o)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	172	52,78	7,62	8,21	20,82	57,80	7,60	8,19	20,90	C ₁₅ H ₂₆ O ₂ N ₂ Cl ₂
LIA-836	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	112	68,66	8,01	4,00	10,15	68,70	8,10	4,11	10,20	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ NCl
LIA-837	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	95	58,70	8,63	4,02	10,21	58,78	8,59	4,10	10,23	C ₁₇ H ₃₀ O ₄ NCl
LIA-838	(m)CH ₃	(o)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	94	58,70	8,63	4,02	10,21	58,72	8,59	4,10	10,25	C ₁₇ H ₃₀ O ₄ NCl
LIA-845	(p)Cl	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	257	55,36	6,22	6,45	24,56	55,40	6,29	6,51	24,61	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₂ Cl ₃
LIA-846	(o)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	233	58,74	6,98	6,52	16,55	58,80	7,00	6,59	16,61	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ N ₂ Cl ₂
LIA-847	(p)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	235	61,01	7,26	6,77	17,19	61,80	7,31	6,62	17,20	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ N ₂ Cl ₂

23
412963



TABLA II (CONTINUACION)

SERIE LIA.- PRODUCTOS FINALES



PRODUCTO	R ₁	R ₂		PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO			ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO			FORMULA EMPIRICA		
					%C	%H	%N	%Cl	%C	%H		%N	%Cl
LIA-848	(m)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	237	61,01	7,26	6,77	17,19	61,08	7,29	6,69	17,10	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ N ₂ Cl ₂
LIA-849	(o)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	247	61,01	7,26	6,77	17,19	61,10	7,25	6,70	17,82	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ N ₂ Cl ₂
LIA-850	(o)CH ₃	(m)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	221	55,74	8,31	6,48	17,35	55,80	8,29	6,51	17,28	C ₁₉ H ₃₄ O ₃ N ₂ Cl ₂
LIA-851	(p)Cl-	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	208	46,45	6,45	7,22	18,32	46,51	6,50	7,29	18,29	C ₁₅ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl ₃
LIA-852	(p)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	211	52,31	7,62	7,62	19,34	52,39	7,51	7,71	19,27	C ₁₆ H ₂₈ O ₃ N ₂ Cl ₂
LIA-854	(m)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	215	52,31	7,62	7,63	19,34	52,42	7,68	7,70	19,41	C ₁₆ H ₂₈ O ₃ N ₂ Cl ₂
LIA-855	(o)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	205	52,31	7,62	7,63	19,34	52,46	7,65	7,67	19,98	C ₁₆ H ₂₈ O ₃ N ₂ Cl ₂
LIA-856	(o)CH ₃	(p)CH ₂ =CH-CH ₂	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	213	61,27	7,44	5,95	15,10	61,35	7,40	5,81	15,18	C ₂₄ H ₃₅ O ₃ N ₂ Cl ₂
LIA-857	(o)CH ₃	H	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	170	50,13	7,31	7,31	18,53	50,18	7,28	7,32	18,49	C ₁₆ H ₂₈ O ₄ N ₂ Cl ₂
LIA-858	(m)CH ₃	(o)iso-Pr	-N-CH ₂ -CH ₂ -OH	200	55,74	8,31	6,84	17,35	55,80	8,37	6,91	17,38	C ₁₉ H ₃₄ O ₃ N ₂ Cl ₂

412963



412963

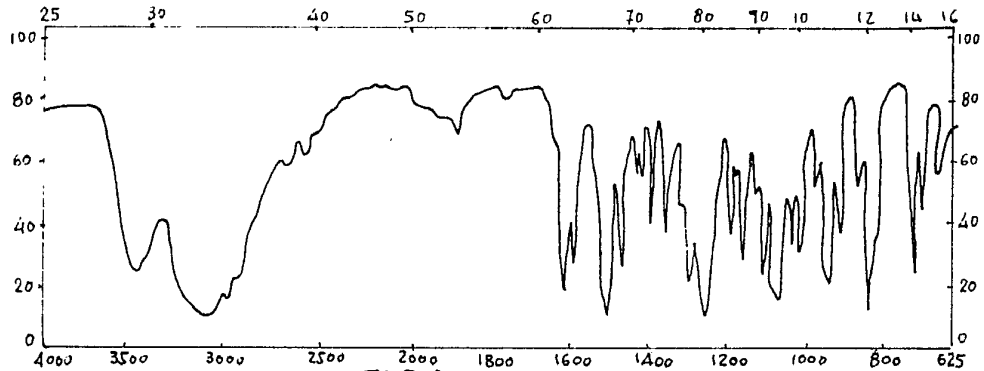


FIG. 1

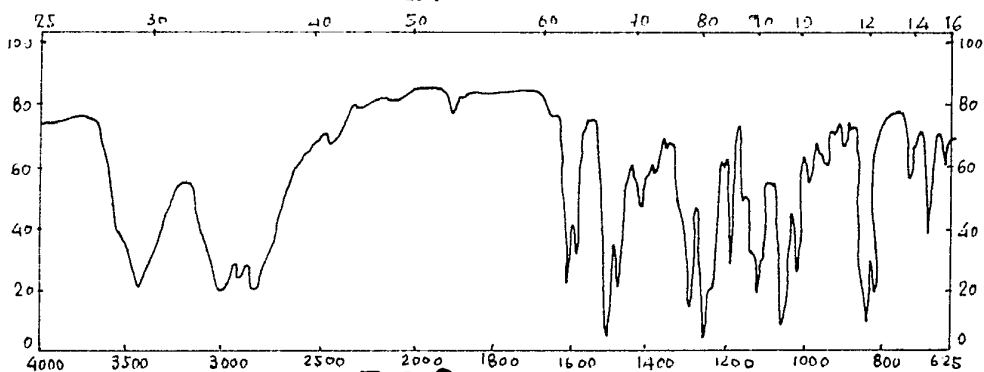


FIG. 2

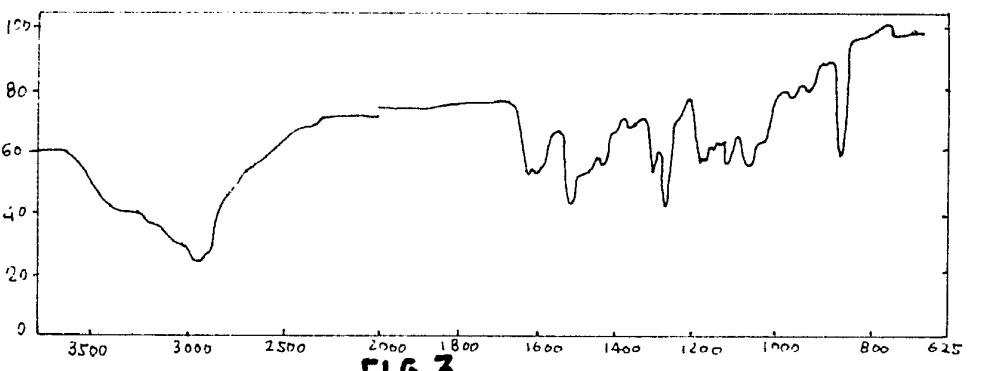
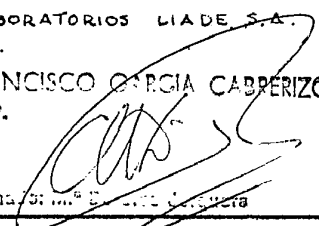
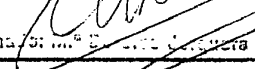


FIG. 3

Madrid. 23 MAR. 1973.
 LABORATORIOS LIÁDE S.A.
 P.P.
 FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
 P.P.

Firma: 
 Firmado en: 

Escala variable



23 MAR

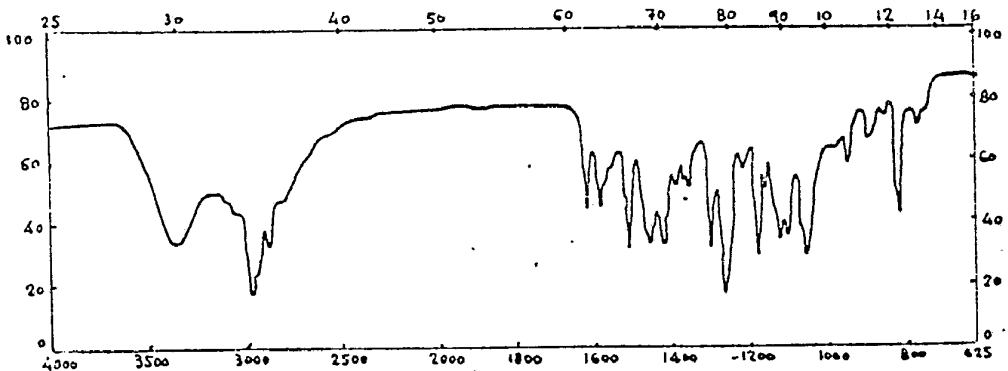


FIG. 4

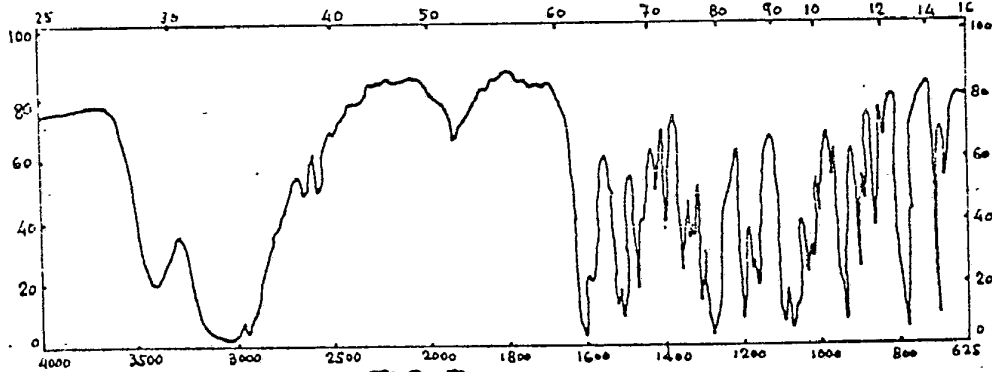


FIG. 5

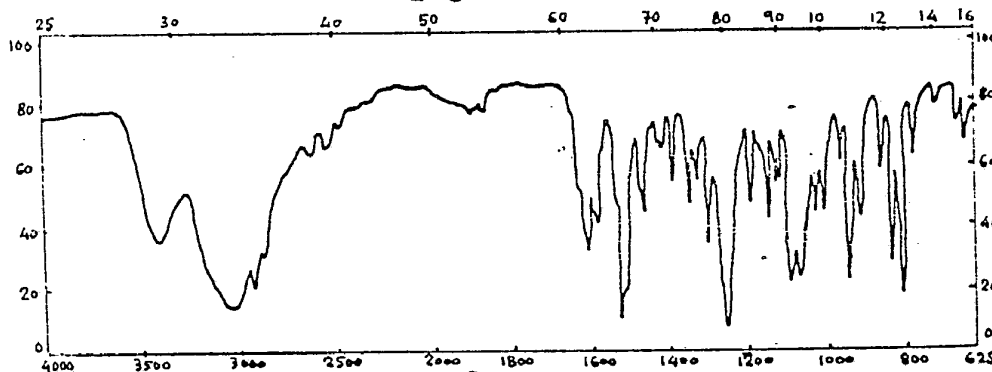


FIG. 6

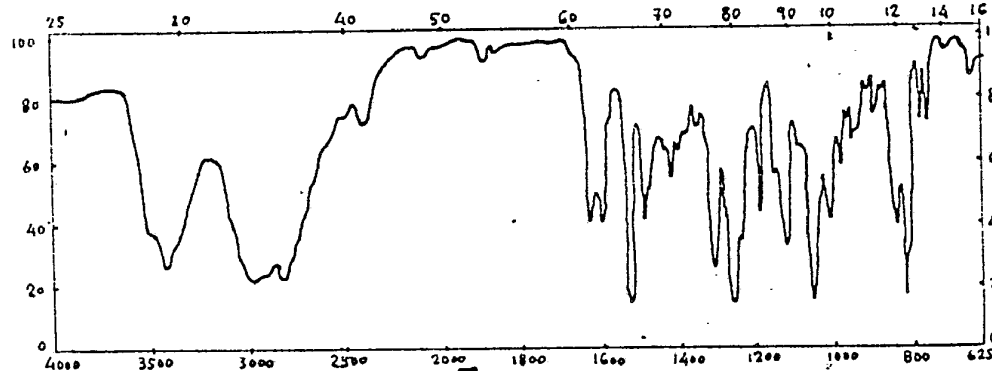


FIG. 7

Escala variable

Madrid, 23 MAR. 1973

LABORATORIOS LIADE, S.A.
P. P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P. *[Signature]*
Firmado por M. P. Dolores Jarquera



23 MAR 1973

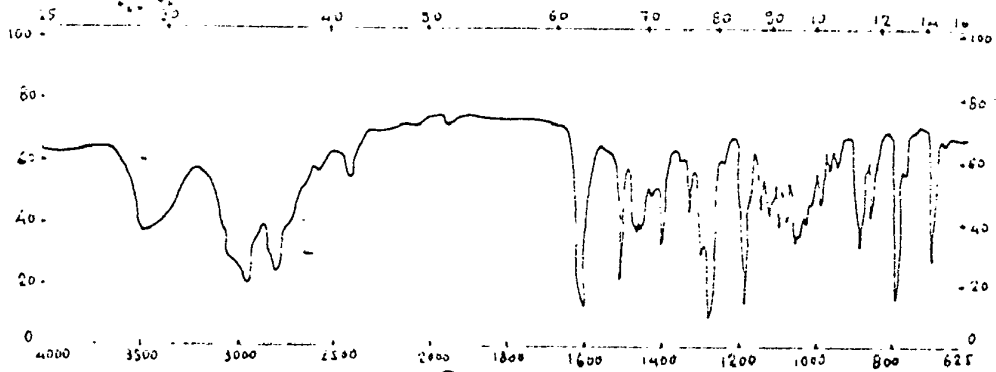


FIG. 8

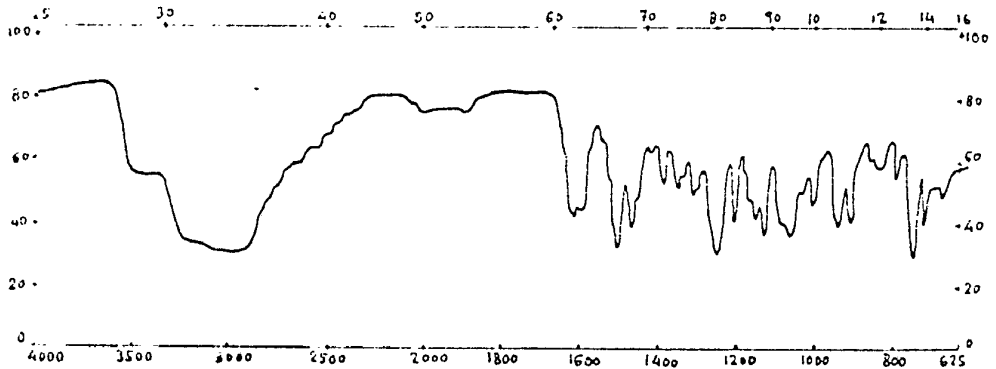


FIG. 9

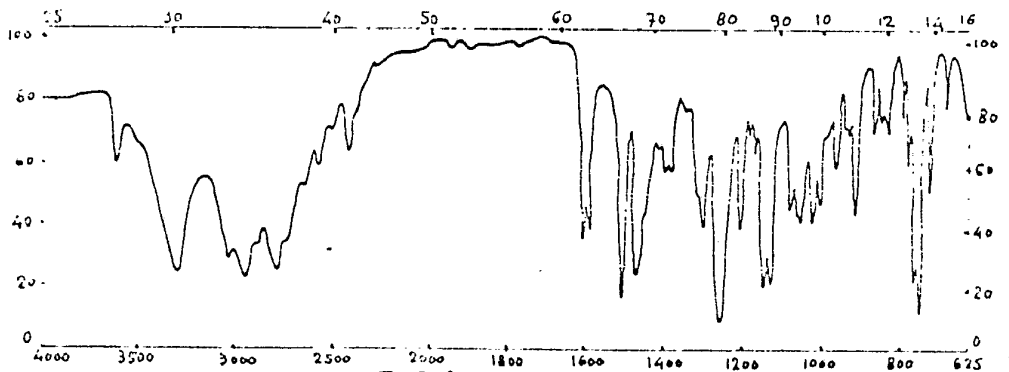


FIG. 10

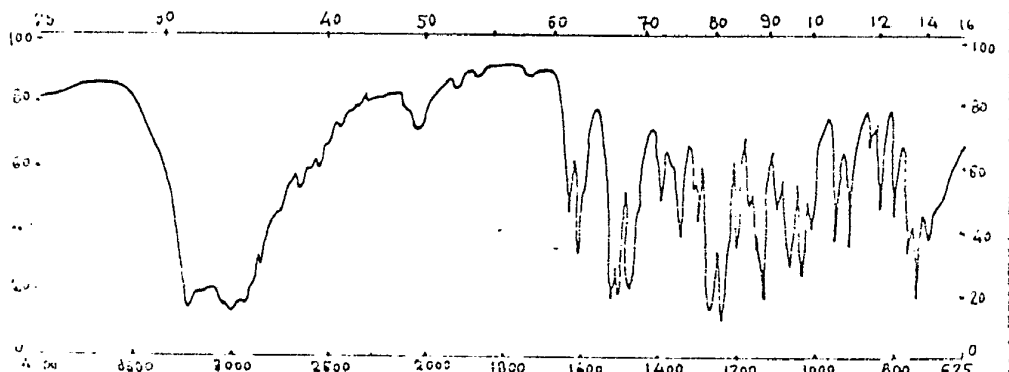


FIG. 11

Madrid, 23 MAR. 1973

LABORATORIOS LIÁDE, S.A.

P. P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

Variable

412963

LABORATORIOS LI ADE, S.A.

10 HOJAS - Hoja 4

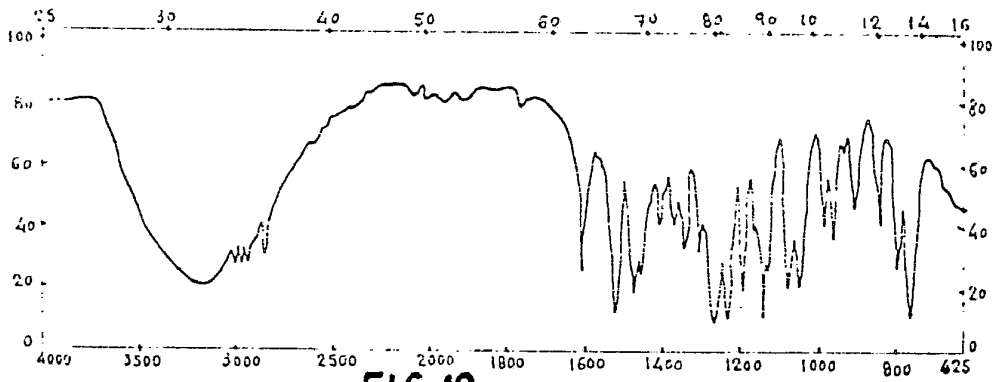


FIG. 12

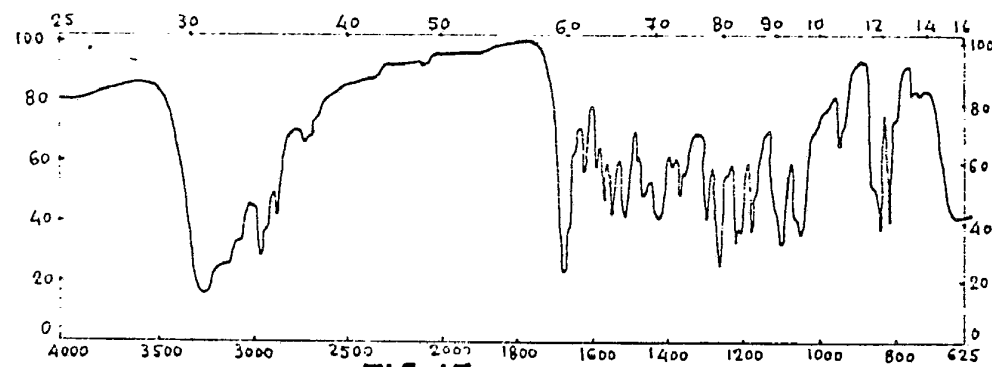


FIG. 13

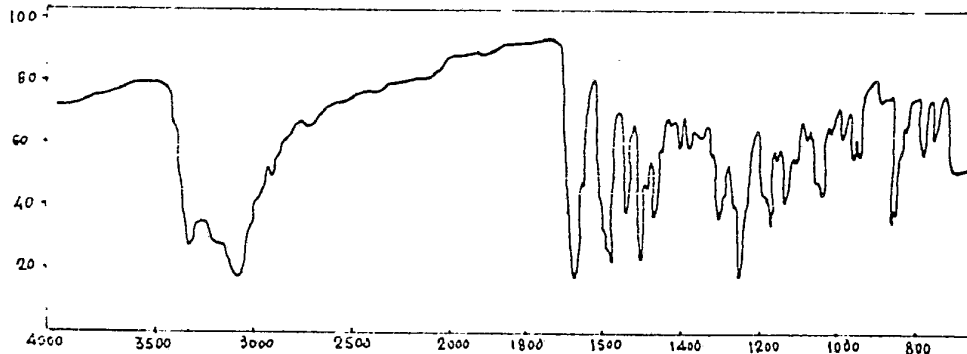


FIG. 14

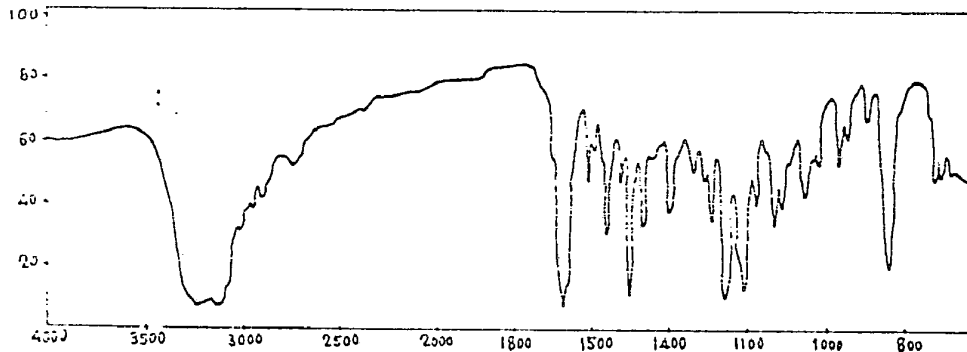


FIG. 15



23 MAR 1973

Madrid, 23 MAR 1973
LABORATORIOS LI ADE, S.A.

P. P. FRANCISCO GARCIA CARRERIZO

P. P.

Escala variable

Firma: M.ª Dolores Jorquera

412963



23 MAR 1973

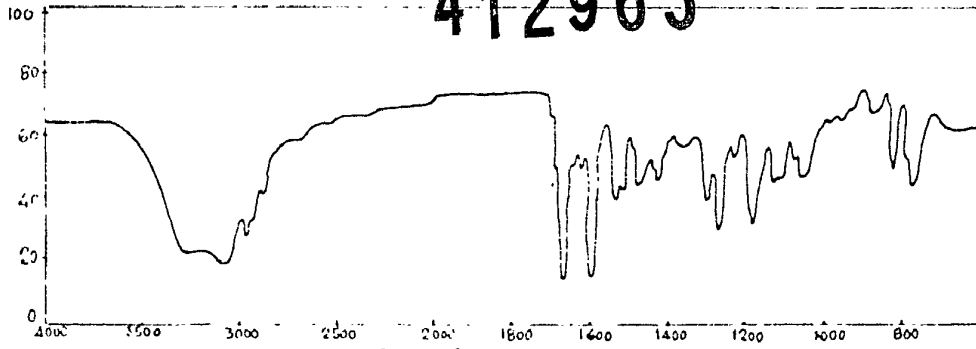


FIG. 16

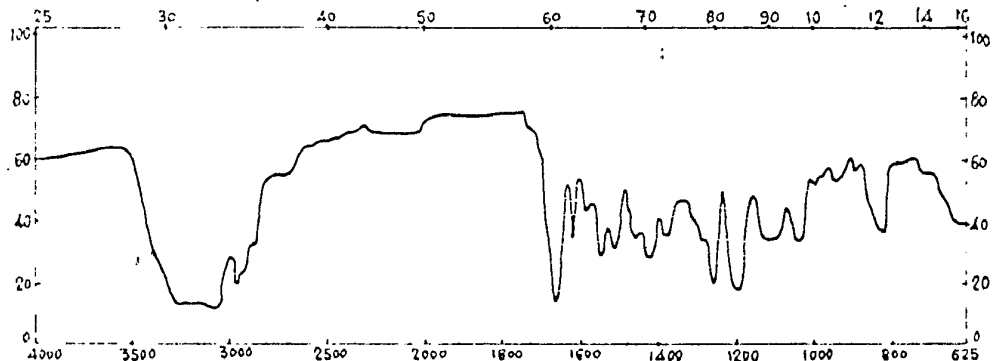


FIG. 17

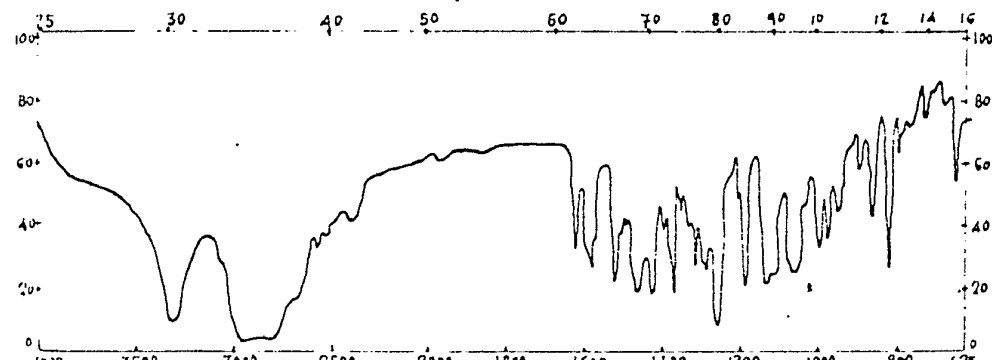


FIG. 18

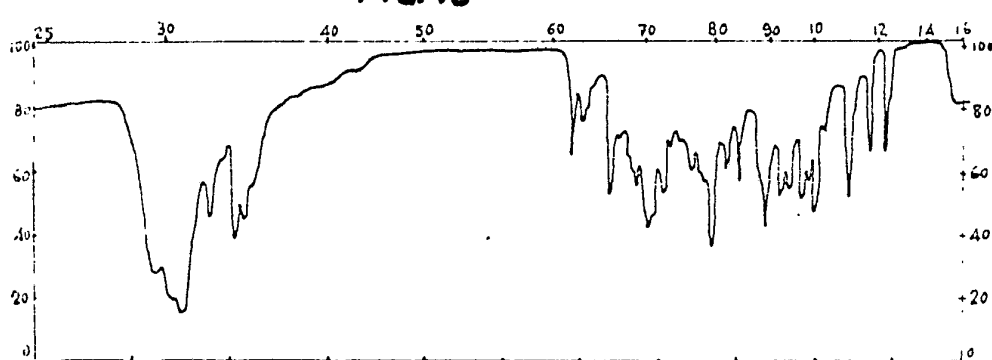


FIG. 19

Escala variable

Madrid, 23 MAR 1973
 LABORATORIOS LIADÉ S.A.
 P. FRANCISCO GARCÍA CABRERIZO
 P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

412963

LABORATORIOS LIADE, S.A.

10 HOJAS - Hoja 6

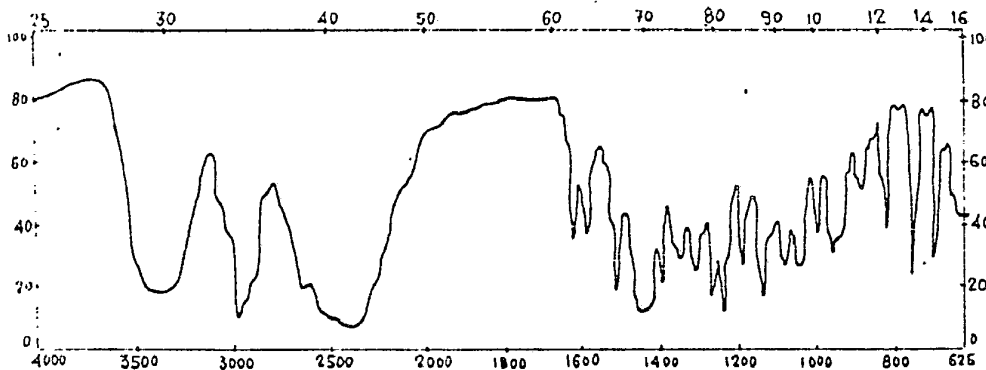


FIG. 20

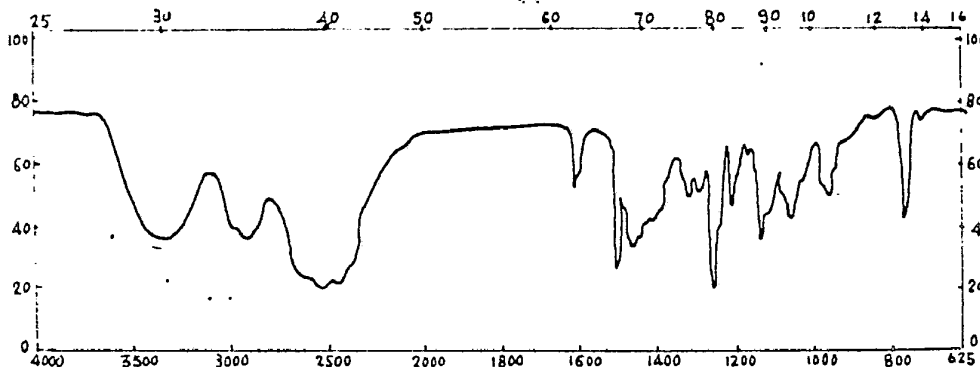


FIG. 21

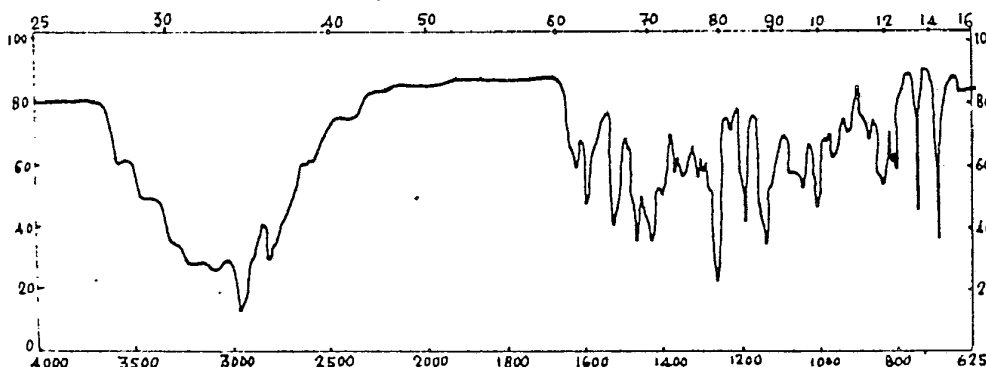


FIG. 22

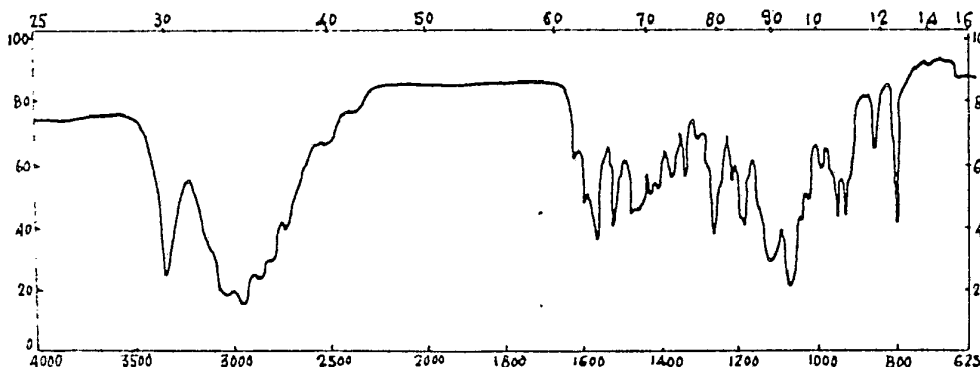


FIG. 23

23 MAR 1973

Madrid. 23 MAR. 1973

LABORATORIOS LIADE, S.A.

P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P.

Firma: M.ª Dolores Jorquera

Escala variable

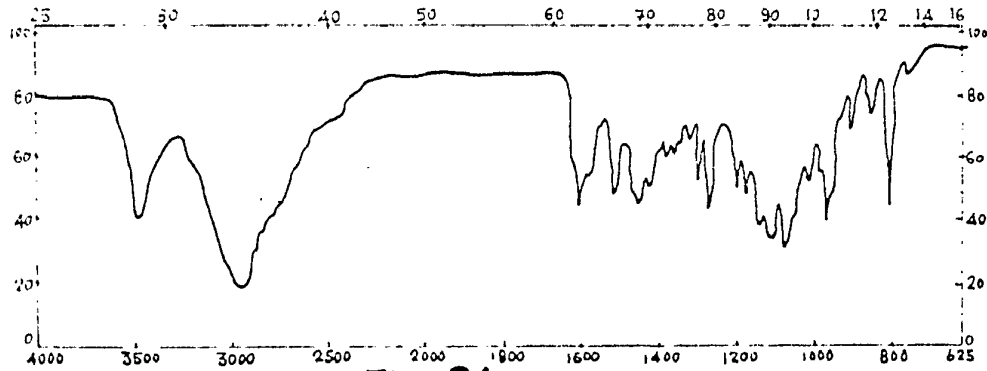


FIG. 24

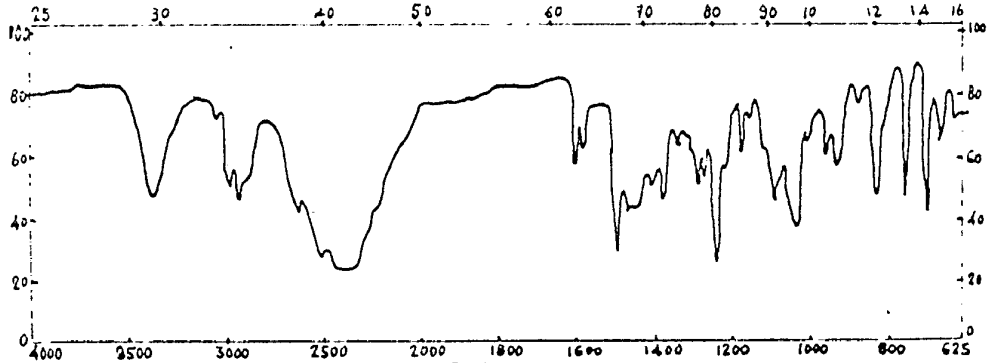


FIG. 25

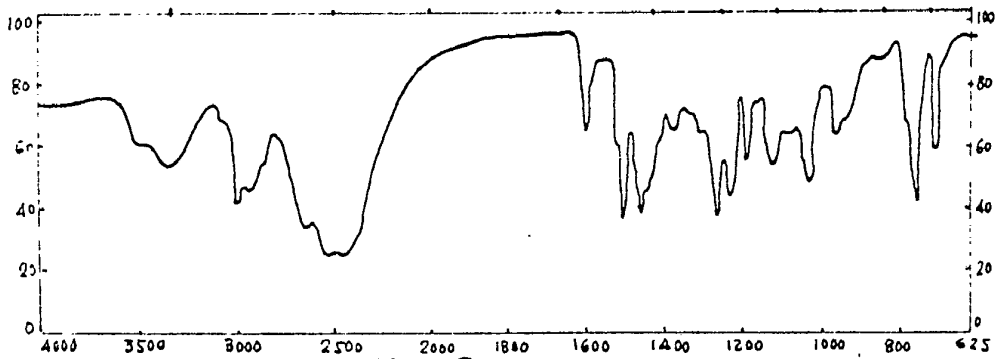


FIG. 26

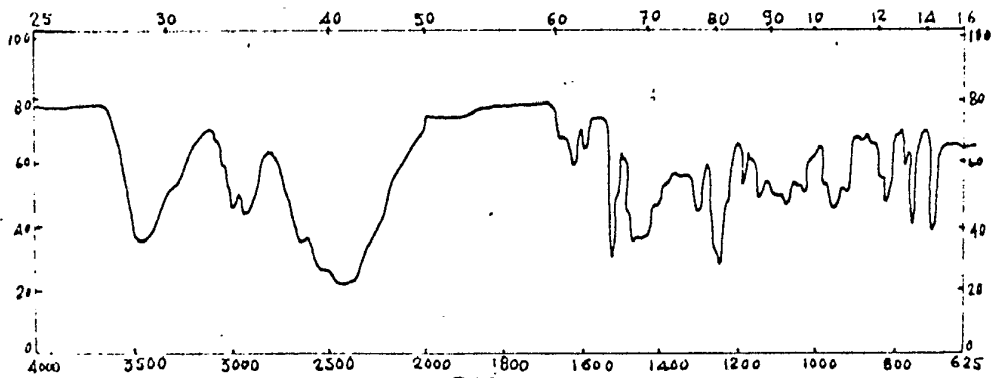


FIG. 27



23 MAR 1973

Escala variable

Madrid, 23 MAR. 1973
 LABORATORIOS LIADÉ, S.A.
 P. P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
 P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

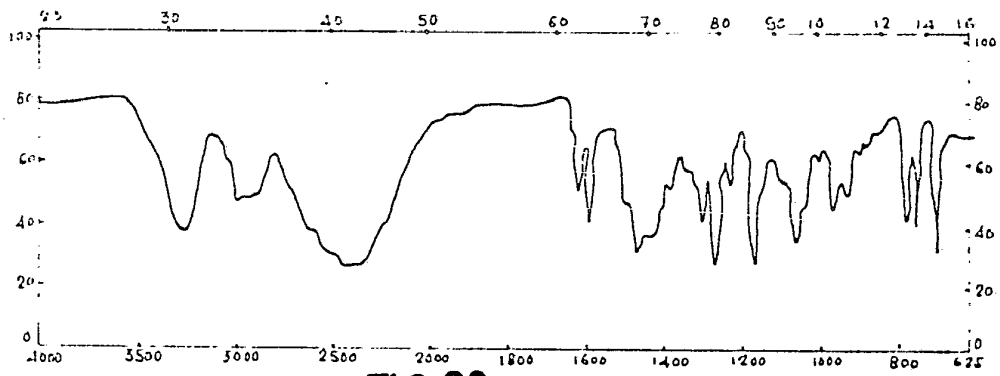


FIG. 28

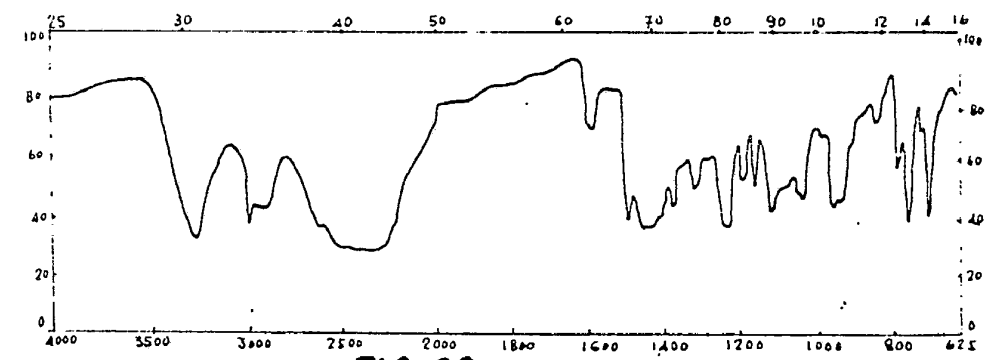


FIG. 29

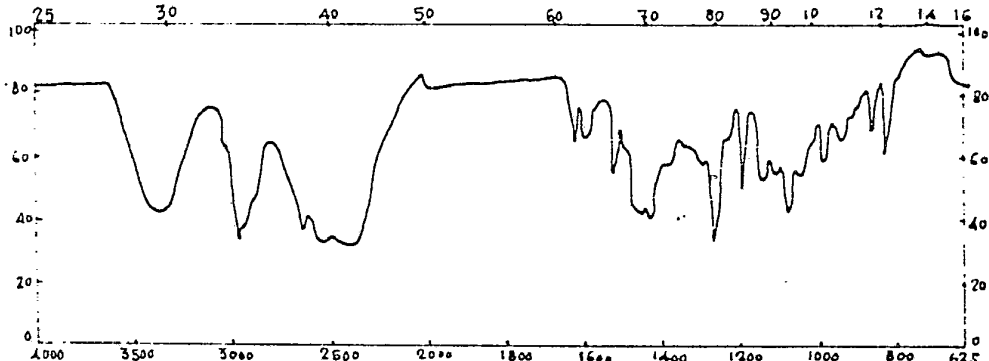


FIG. 30

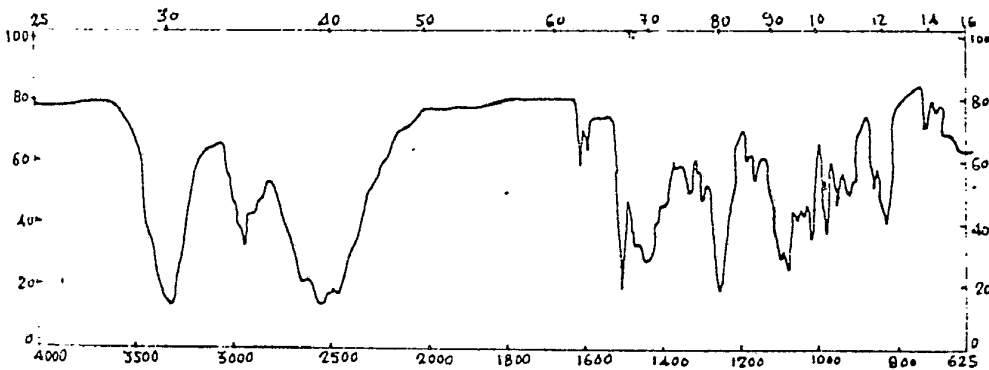


FIG. 31



23 MAR. 1973

Madrid, 23 MAR. 1973

LABORATORIOS LIADÉ, S.A.
P. P. FRANCISCO GARCÍA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

Escala variable

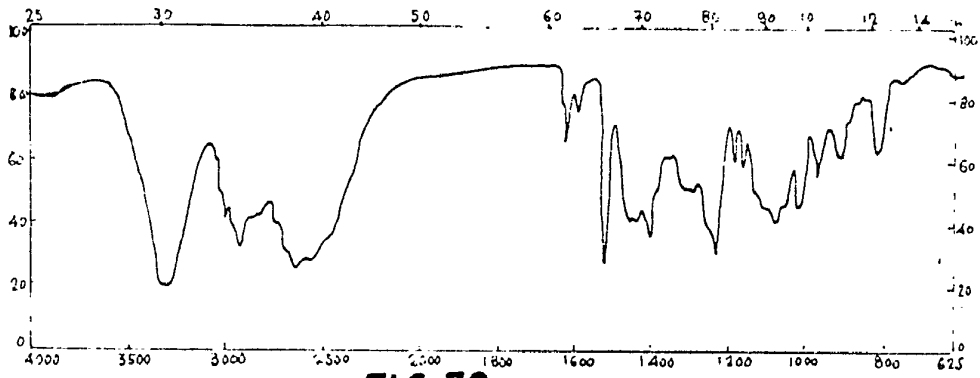


FIG. 32

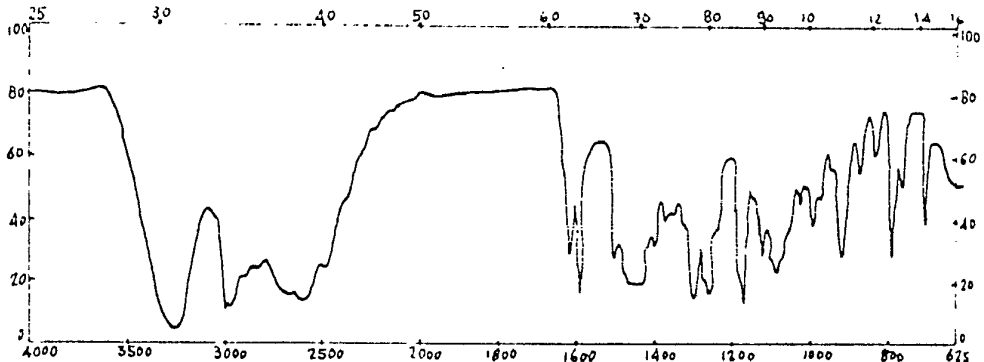


FIG. 33

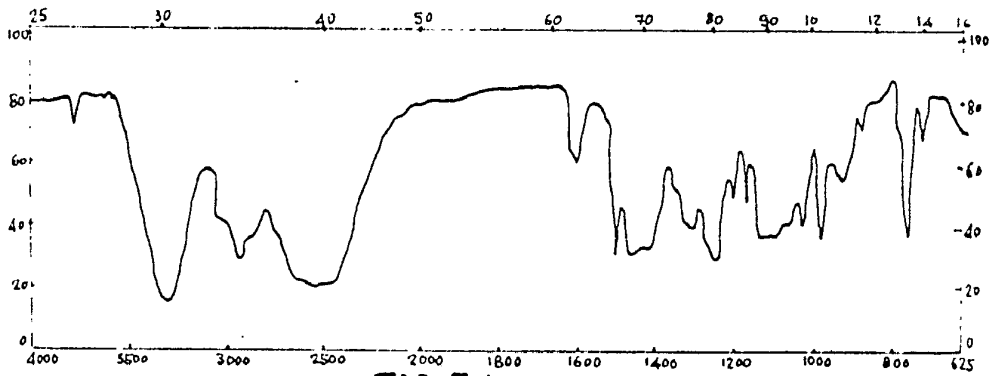


FIG. 34

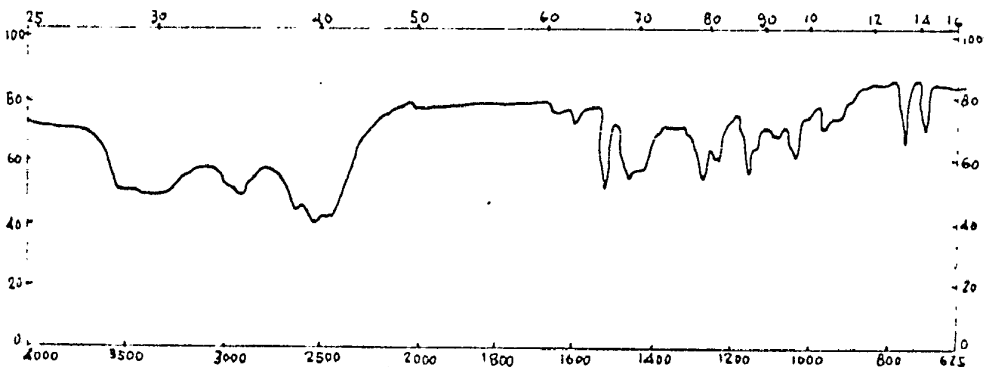


FIG. 35



23 MAR 1973

Madrid, 23 MAR 1973

LABORATORIOS LIADÉ, S.A.

P. P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P.

Escala variable

Firmado por el Director

412963



23

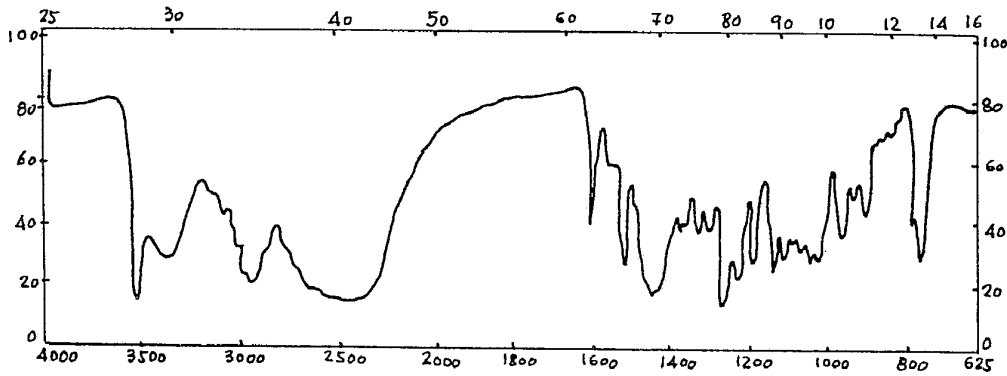


FIG. 36

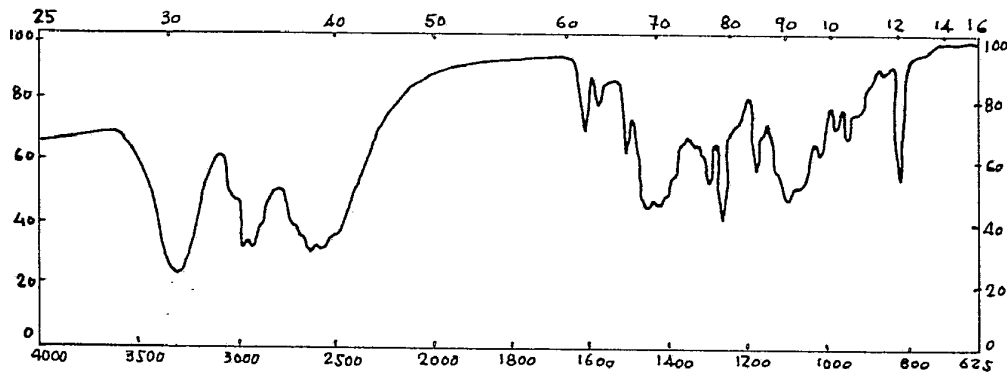


FIG. 37

Madrid. 23 MAR. 1973
LABORATORIOS LIADÉ, S.A.
P. P.
FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
F. P.

Firmado: M. Dolores Jorquera

Escala variable