

413316

175



P.- 54.037

KH 328-1 Spa

Int. Cl.: C07C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AB HASSLE

entidad sueca

con domicilio en Fack, S-402 20 Göteborg 5, Suecia.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS"

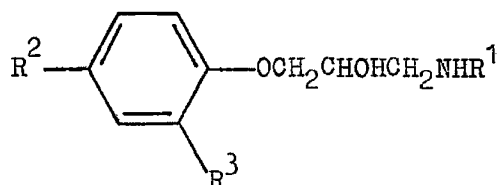
(Clase Internacional C07c)

413316



La presente invención se refiere a nuevas
aminas de fórmula I

5



.....
.....
.....
(I)
.....

10

donde R^1 es alcoholo inferior o hidroxialcoholo infe-
rior, R^2 es alcoxi inferior-alcoholo inferior, alcoholo
inferior-tioalcoholo inferior, alcoxi inferior-carbonila
minoalcoholo inferior o alcoxi inferior-alcoxi inferior,
15 y R^3 es halógeno, alcoholo inferior, alquenilo inferior,
alquinilo inferior, alcoxi inferior-metilo o alcoxi infe-
rior, y a un procedimiento para prepararlas.

20

En lo que antecede y en lo que sigue, se
entenderá que el término resto inferior es tal que tiene
hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente 4 átomos de
carbono.

25

El alcoholo inferior R^1 tiene adecuadamente
hasta 7 átomos de C, y preferiblemente hasta 4 átomos de
C, y es rectilíneo o está adecuadamente ramificado, es-
pecialmente ramificado en el átomo de C en α , y es, por

6-6-73

413316



ejemplo, sec-butilo, o adecuadamente terc-butilo, o preferiblemente isopropilo.

El hidroxialcoholo inferior R^1 tiene adecuadamente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, y es rectilíneo o preferiblemente ramificado, especialmente ramificado en el átomo de carbono en α , y es, por ejemplo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hidroxi-2-metilpropilo-2.

El alcoxi inferior-alcoholo inferior R^2 tiene en la parte alcoholo inferior de la parte alcoxi inferior sustancialmente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, tal como iso- ó n-propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo rectilíneos o ramificados, unido en cualquier posición, especialmente etilo y preferiblemente metilo.

La parte alcoholo inferior que lleva a la parte alcoxi inferior del grupo R^2 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, y es, por ejemplo, alcoholeno inferior ramificado, o preferiblemente rectilíneo, que tiene preferiblemente al menos 2 átomos de C en la cadena de alcoholeno, especialmente de 2 a 4 átomos de C en la cadena de alcoholeno, tal como etilen-1,2, butilen-1,4 ó preferiblemente propilen-1,3.

Como ejemplos de alcóxi inferior-alcoholo

413316



inferior se pueden mencionar el metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-etoxi-n-propilo, 4-metoxi-n-butilo, y especialmente el 3-metoxi-n-propilo.

5 El alcoholo inferior-alcoholo inferior R^2 tiene en la parte alcoholo inferior de la parte alcoholo inferior-tio, y en la parte alcoholo inferior que lleva a la parte alcoholo inferior-tio, especialmente el significado correspondiente igual que para el alcoxi inferior-alcoholo inferior R^2 , y es, por ejemplo, metiltio-
10 metilo, 2-metiltioetilo, 2-etiltioetilo, 3-etiltio-n-propilo, 4-metiltio-n-butilo, y preferiblemente 3-metiltio-n-propilo.

El alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior R^2 tiene en la parte alcoholo inferior de la parte
15 te alcoxi inferior especialmente el significado dado para la parte alcoholo inferior del alcoxi inferior-alcoholo inferior R^2 , y en la parte alcoholo inferior que lleva a la parte alcoxi inferior-carbonilamino tiene preferiblemente el significado correspondiente igual que para
20 la parte alcoholo inferior que lleva alcoxi inferior del alcoxi inferior-alcoholo inferior R^2 , y es, por ejemplo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, 4-metoxicarbonilamino-n-butilo, 2-etoxicarbonilaminoetilo, 3-etoxicarbonilamino-n-propilo, y preferiblemente
25 2-metoxicarbonilaminoetilo y 3-metoxicarbonilamino-n-pro

413316



pilo.

El alcoxi inferior-alcoxi inferior R^2 tiene en su parte alcoholo inferior en posición extrema, especialmente el significado dado para la correspondiente parte alcoholo inferior del alcoxi inferior-alcoholo inferior R^2 , y en la parte alcoholo inferior entre los dos átomos de oxígeno aquel significado dado para la correspondiente parte alcoholo inferior que lleva alcoxi inferior del alcoxi inferior-alcoholo inferior R^2 , y es, por ejemplo, metoximetoxi, etoximetoxi, 2-metoxietoxi, 1-metoxietoxi, 4-metoxi-n-butoxi, 3-metoxi-n-butoxi, y especialmente 3-metoxi-n-propoxi.

El halógeno R^3 es, por ejemplo, fluor, bromo, y preferiblemente cloro.

El alcoholo inferior R^3 tiene adecuadamente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, tal como iso- y n-propilo, y butilo, pentilo, hexilo y heptilo rectilíneos o ramificados y unidos en cualquier posición, adecuadamente etilo, y preferiblemente metilo.

El alquenilo inferior R^3 tiene, por ejemplo, hasta 7 átomos de C, preferiblemente de 2 a 4 átomos de C, tal como vinilo, 2-metilvinilo, metililo, y preferiblemente alilo.

El alquinilo inferior R^3 tiene, por ejemplo, hasta 7 átomos de C, preferiblemente de 2 a 4 áto-

413316

15 JU



mos de C, tal como 1-propinilo, 2-propinilo y etinilo.

El alcoxi inferior-metilo R³ tiene en su parte alcoholo inferior de la parte alcoxi inferior sustancialmente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, tal como etilo, iso- ó n-propilo, y especialmente metilo, y es, por ejemplo, etoximetilo y preferiblemente metoximetilo.

El alcoxi inferior R³ tiene sustancialmente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, y es, por ejemplo, etoxi, iso- ó n-propoxi, y preferiblemente metoxi.

Los nuevos compuestos tienen propiedades farmacológicas valiosas. Así, bloquean a los β -receptores cardiacos, lo que se muestra en la determinación del antagonismo de la taquicardia tras una inyección intravenosa de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/1-isoproterenol a un gato anestesiado, en dosis intravenosa de 0,002 a 2 mg/kg. Así, bloquean a los β -receptores vasculares, lo que se muestra en la determinación del antagonismo de la vasodilatación tras una inyección intravenosa de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/1-isoproterenol a un gato anestesiado, en dosis intravenosa de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o más. Así, bloquean a los β -receptores cardiacos, lo que se muestra en la determinación de la taquicardia tras adición de 0,005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sulfato de d/1-isoproterenol a un cora-

413316

175 3N.

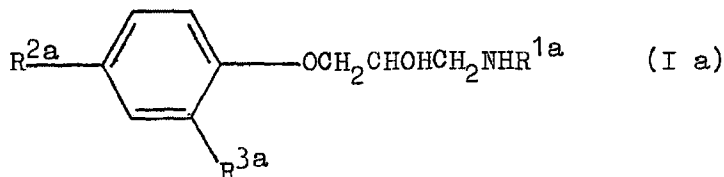


zón aislado de cobaya, in vitro, a concentración de 0,02 a 2 mg/ml.

Los nuevos compuestos pueden ser usados como antagonistas cardiosselectivos de los estimulantes β -receptores adrenérgicos, por ejemplo en el tratamiento de arritmias y angina de pecho. También pueden ser usados como compuestos intermedios valiosos en la preparación de otros compuestos útiles, especialmente compuestos farmacéuticamente activos.

Son aminas que destacan las que son según la fórmula Ia:

15



donde R^{1a} es alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, o hidroxialcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, R^{2a} es alcoxi inferior-alcoholo inferior que tiene hasta 8 átomos de C, y R^{3a} es halógeno, alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alquenilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de C, alcoxi inferior-me-

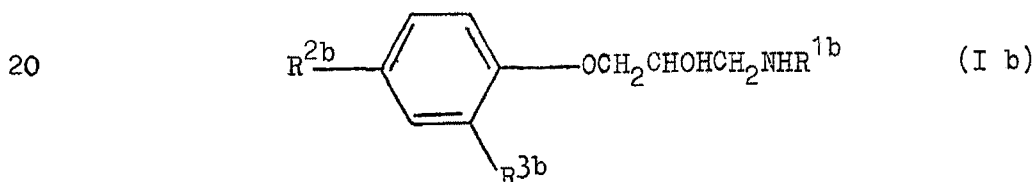


tilo que tiene hasta 5 átomos de C, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, o alqueniloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de C.

De los compuestos de fórmula Ia, son especialmente ventajosos aquellos compuestos en los que R^{1a} es terc-butilo, o isopropilo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hidroxí-2-metil-propilo-2, R^{2a} es 2-metoxietilo ó 3-metoxi-n-propilo, y R^{3a} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

Preferiblemente se mencionarán aquellos compuestos según la fórmula Ia en los que R^{1a} es terc-butilo o isopropilo, R^{2a} es 2-metoxietilo ó 3-metoxi-n-propilo, y R^{3a} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

También son aminas que destacan aquellas según la fórmula Ib:



25 donde R^{1b} es alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos

413316 15 JUN



de C, o hidroxialcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, R^{2b} es alcoholo inferior-tioalcoholo inferior que tiene hasta 8 átomos de carbono, y R^{3b} es halógeno, alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de C, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de C, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alquenoiloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de C.

De los compuestos de fórmula Ib son especialmente ventajosos aquellos compuestos en los que R^{1b} es terc-butilo o isopropilo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hidroxio-2-metilpropilo-2, R^{2b} es metiltiometilo, 2-metiltioetilo, 3-metiltio-n-propilo ó 4-metiltio-n-butilo, y R^{3b} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

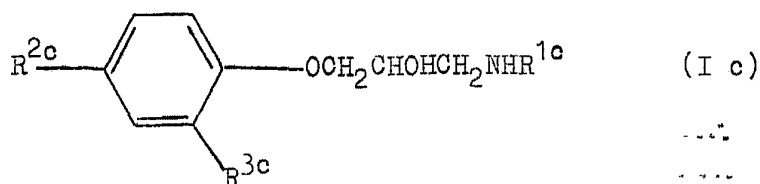
Se mencionarán preferiblemente aquellos compuestos según la fórmula Ib en los que R^{1b} es terc-butilo o isopropilo, R^{2b} es 2-metiltioetilo ó 3-metiltio-n-propilo, y R^{3b} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

También son aminoras que destacan las que son según la fórmula Ic:

25

6-6-73

413316



5

donde R^{1c} es alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, o hidroxialcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, R^{2c} es alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior que tiene hasta 9 átomos de C, y R^{3c} es halógeno, alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alquenilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de C, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de C, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, o alqueniloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de C.

De los compuestos de fórmula Ic son especialmente ventajosos aquellos compuestos en los que R^{1c} es terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hidroxipropilo-2, R^{2c} es metoxicarbonilaminometilo, 2-metoxicarbonilaminoetilo, 3-metoxicarbonilamino-n-propilo ó 4-metoxicarbonilamino-n-butilo, y R^{3c} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

25

Se mencionarán preferiblemente aquellos

6-6-73

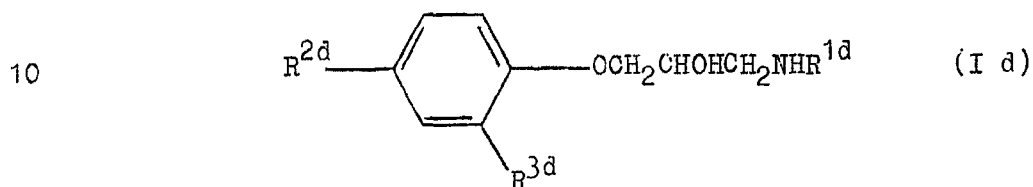
- 10 -

413310



compuestos según la fórmula Ic en los que R^{1c} es terc-butilo o isopropilo, R^{2c} es 2-metoxicarbonilaminoetilo ó 3-metoxicarbonilamino-n-propilo, y R^{3c} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

5 También son aminas que destacan aquellas según la fórmula Id:



15 donde R^{1d} es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, R^{2d} es alcoxi inferior-alcoxi inferior que tiene hasta 8 átomos de C, y R^{3d} es halógeno, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de C, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de C, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alquenilo inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

20

De los compuestos de fórmula Id son especialmente ventajosos aquellos compuestos en los que R^{1d}

25

413316



es terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-propilo-2, ó 1-hidroxi-2-metil-propilo-2, R^{2d} es metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxi-n-propoxi, 4-metoxi-n-butoxi, y R^{3d} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

5

Preferiblemente se mencionarán aquellos compuestos según la fórmula Id en los que R^{1d} es terc-butilo o isopropilo, R^{2d} es 2-metoxietoxi, 3-metoxi-n-propoxi o 4-metoxi-n-butoxi, y R^{3d} es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

10

Se mencionan especialmente los siguientes compuestos:

1) 1-(2-bromo-4-(2-metoxietil)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

15

2) 1-(2-cloro-4-(2-metoxietil)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

3) 1-(2-cloro-4-(2-metoxietil)-fenoxi)-2-hidroxi-3-terc-butilamino-propano.

20

4) 1-(2-bromo-4-(2-metoxietoxi)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

5) 1-(2-metoximetil-4-(2-metoxietil)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

6) 1-(2-bromo-4-(2-metoxicarbonilaminoetil)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

25

7) 1-(2-alil-4-(2-metoxietoxi)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

6-6-73

413316 15



8) 1-2-alil-4-(3-metoxi-n-propil)-fenoxi7-
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

9) 1-2-cloro-4-(3-metoxi-n-propil)-feno-
xi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

5 10) 1-2-bromo-4-(3-metoxi-n-propil)-feno-
xi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

11) 1-2-metoxi-4-(metoximetil)-fenoxi7-2-
-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

10 12) 1-2-alil-4-(2-metoxietil)-fenoxi7-2-
-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

13) 1-2-n-propil-4-(2-metoxietil)-fencxi7-
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

14) 1-2-cloro-4-(2-metoxicarbonilaminoe-
til)-fenoxi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

15 15) 1-2-metoxi-4-(2-metoxicarbonilaminoe-
til)-fenoxi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

16) 1-2-fluoro-4-(2-metilmercaptoetil)-
-fenoxi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

20 17) 1-2-metoxi-4-(3-metoxi-n-propil)-feno-
xi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

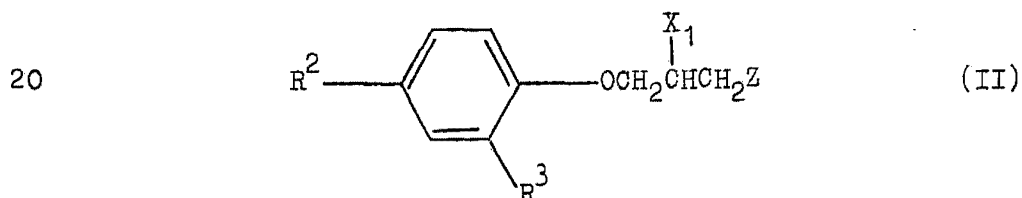
18) 1-2-fluoro-4-(2-metoxietil)-fenoxi7-
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, o

25 19) 1-2-bromo-4-(metoxicarbonilaminome-
til)-fenoxi7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, que blo-
quean a los β -receptores cardiacos, como se muestra en



la determinación del antagonismo de la taquicardia tras
inyección intravenosa de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/1-iso
protorenol a un gato anestesiado, en dosis intravenosa de
0,03 a 1 mg/kg , que bloquean a los β -receptores vascu-
5 lares, como se muestra en la determinación del antagonis-
mo de la vasodilatación en inyección intravenosa de 0,5
 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/1-isoprotorenol a un gato anestesia-
do, en dosis intravenosa de 3 mg/kg o más, y que bloorean
a los β -receptores cardiacos como se muestra en la de-
10 terminación del antagonismo de la taquicardia tras adi-
ción de 0,005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sulfato de d/1-isoprotorenol a
un corazón aislado de cobaya, in vitro, a concentración
de 0,03 a 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Los nuevos compuestos se obtienen según mé-
15 todos conocidos por sí mismos. Así, se hace reaccionar
un compuesto de fórmula II:



25 donde R^2 y R^3 tienen los significados antes dados, X es

413316

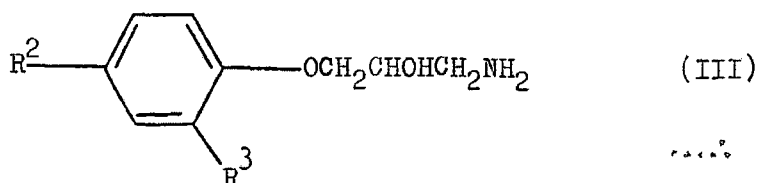


un grupo hidroxilo y Z es un grupo hidroxilo esterificado reactivo, ó X y Z forman juntos un grupo epoxídico, con una amina de fórmula $\text{NH}_2\text{-R}^1$, donde R^1 tiene el mismo significado antes dado.

5 El grupo hidroxilo esterificado reactivo es particularmente un grupo hidroxilo esterificado con un ácido fuerte, inorgánico u orgánico, preferiblemente un ácido halohídrico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, y además ácido sulfúrico
10 o un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico aromático fuerte, por ejemplo ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico o ácido 4-toluen-sulfónico. Así, Z es preferiblemente cloro, bromo o yodo.

15 Esta reacción se efectúa de manera común. Con el uso de un éster reactivo como material de partida, la preparación tiene lugar preferiblemente en presencia de un agente de condensación básico, y/o con un exceso de una amina. Son agentes de condensación básicos adecuados,
20 por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino tales como carbonato potásico, y los alcoholatos de metal alcalino tales como metilato sódico, etilato potásico y terc-butilato potásico.

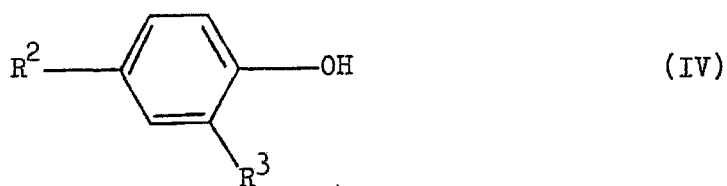
Además, se hace reaccionar un compuesto de
25 fórmula III:



10 donde R^2 y R^3 tienen los mismos significados dados antes, con un compuesto de fórmula $Z-R^1$, donde R^1 y Z tienen los mismos significados antes dados.

15 Esta reacción se efectúa de manera común, preferiblemente en presencia de un agente de condensación básico y/o de un exceso de una amina. Son agentes de condensación básicos adecuados, por ejemplo, los alcoholatos alcalinos, preferiblemente alcoholatos sódicos o potásicos, o también los carbonatos alcalinos tales como carbonato sódico o potásico.

20 Además, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV:



413316



donde R² y R³ tienen los mismos significados dados antes,
con un compuesto de fórmula V:

5



10

donde Z, X y R¹ tienen los mismos significados dados antes.

15

Esta reacción se efectúa de manera común. En aquellos casos en que se usen ésteres reactivos como material de partida, el compuesto de fórmula IV puede ser usado adecuadamente en forma de su fenolato metálico, tal como fenolato de metal alcalino, preferiblemente fenolato sódico, o se trabaja en presencia de un agente de captación de ácido, preferiblemente un agente de condensación, que puede formar una sal del compuesto de fórmula IV como alcoholato de metal alcalino.

20

Además, se puede escindir un residuo de un compuesto de la anterior fórmula I, donde R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que antes, y cuando el átomo de nitrógeno del grupo amino y/o el grupo hidroxilo tienen unidos a ellos un residuo que pueda ser escindido.

25

6-6-73

413316

115 JUN 1973



Tales residuos que pueden ser escindidos son especialmente aquéllos que pueden ser escindidos por solvolisis, reducción, pirólisis o fermentación.

5 Los residuos que pueden ser escindidos por solvolisis son preferiblemente residuos que pueden ser escindidos por hidrólisis o amonolisis.

Los residuos que pueden ser escindidos por hidrólisis son, por ejemplo, residuos acilo que, cuando están presentes, son grupos carboxilo de funcionalidad
10 variada, por ejemplo residuos oxicarbonilo tales como residuos alcoxycarbonilo, por ejemplo un residuo terc-butoxicarbonilo o un residuo etoxicarbonilo, residuos aralcoxicarbonilo tales como residuos fenilalcoxi inferior-
15 carbonilo, por ejemplo un residuo carbobenciloxi, residuos halogenocarbonilo, por ejemplo un residuo clorocarbonilo, y además residuos arilsulfonilo tales como residuos toluensulfonilo o bromobenzenosulfonilo, y posiblemente como residuos alcanóilo inferior halogenados, tal
20 como fluorados, tales como residuos formil-, acetil- o trifluoroacetilo, o un residuo bencilo o grupos ciano o residuos sililo, tal como un residuo trimetilsililo.

De los residuos antes mencionados presentes en los grupos hidroxilo, se usan aquellos residuos que pueden ser escindidos por hidrólisis, preferiblemente
25 los residuos oxicarbonilo y los residuos alcanóilo infe-

413316



rior o los residuos benzoílo.

Además de los antes mencionados, también se usan residuos con doble enlace que puedan ser escindidos en el grupo amino por hidrólisis, por ejemplo un residuo alcoholideno o bencilideno, o un grupo fosforilideno, tal como un grupo trifenilfosforilideno, con lo que el átomo de nitrógeno obtiene entonces una carga positiva.

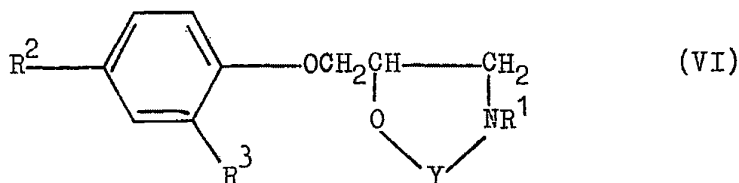
Los residuos que pueden ser escindidos en el grupo hidroxilo y en el grupo amino por hidrólisis son además residuos divalentes tales como metileno sustituido, en casos que se presentan. Como sustituyentes en los residuos de metileno se pueden usar cualesquier residuos orgánicos, con lo que no importa en la hidrólisis cuál compuesto sea el sustituyente del residuo de metileno. Se pueden usar como sustituyentes del metileno, por ejemplo, residuos alifáticos o aromáticos tales como alcoholilo, según se ha mencionado antes, o arilo, por ejemplo fenilo o piridilo. La hidrólisis puede ser efectuada de cualquier manera común, adecuadamente en medio básico, o preferiblemente ácido.

También son compuestos que tienen residuos que pueden ser escindidos por hidrólisis los compuestos según la fórmula VI:

25

6-6-73

413310



5

donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados antes dados, e Y es un residuo carbonilo o tiocarbonilo.

10

La hidrólisis se efectúa de manera análoga, por ejemplo en presencia de un agente de hidrólisis, por ejemplo en presencia de un agente ácido tal como, por ejemplo, ácidos minerales diluidos tales como ácido sulfúrico o ácido halohídrico, o en presencia de agentes básicos tales como, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico. Los residuos oxicarbonilo, residuos aril-sulfonilo y grupos ciano pueden ser escindidos de manera adecuada mediante agentes ácidos, tal como mediante un ácido halohídrico, adecuadamente ácido bromhídrico. Preferiblemente, la escisión puede tener lugar usando ácido bromhídrico diluido, posiblemente en mezcla con ácido acético. Los grupos ciano son escindidos preferiblemente mediante ácido bromhídrico a una temperatura elevada, tal como en ácido bromhídrico a ebullición, según el "método bromociano" (v. Braun). Además,

15

20

25

413316



por ejemplo, un residuo terc-butoxicarbonilo puede ser escindido bajo condiciones anhidras mediante un tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético. Preferiblemente se usan agentes ácidos en la hidrólisis de compuestos de fórmula VI.

Los residuos que pueden ser escindidos por amonólisis son especialmente los residuos de halogenocarbonilo, tales como el residuo clorocarbonilo. La amonólisis puede ser efectuada de manera común, por ejemplo mediante una amina que contenga al menos un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno, tal como una mono- ó dialcoholo inferior-amina, por ejemplo metilamina o dimetilamina, o especialmente amoniaco, preferiblemente a una temperatura elevada. En vez de amoniaco se puede usar un agente que dé amoniaco, tal como hexametilentetraamina.

Los residuos que pueden ser escindidos mediante reducción son, por ejemplo, un residuo α -arilalcoholo tal como un residuo bencilo, o un residuo α -aralcoxicarbonilo tal como un residuo benciloxicarbonilo, que pueden ser escindidos de manera común mediante hidrogenólisis, especialmente mediante hidrógeno activado catalíticamente, tal como mediante hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney. Otros residuos que pueden ser escindidos mediante



hidrogenolisis son los residuos 2-halogenoalcoxicarboni-
lo tales como los residuos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo
o los residuos 2-yodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxicarboni-
lo, que pueden ser escindidos de manera común, adecuada-
5 mente mediante reducción metálica (el llamado hidrógeno
naciente). El hidrógeno naciente puede ser obtenido por
influencia de metal o aleaciones metálicas, tal como amal-
gama, sobre compuestos que dan hidrógeno, tales como los
ácidos carboxílicos, alcoholes o agua, con lo que se pue-
10 den usar especialmente el cinc o aleaciones de cinc jun-
to con ácido acético. La hidrogenolisis de los residuos
2-halogenoalcoxicarbonilo puede tener lugar además usando
cromo o compuestos de cromo (II), tal como cloruro de cro-
mo (II) o acetato de cromo (II).

15 Un residuo que puede ser escindido por re-
ducción puede ser también un grupo arilsulfonilo tal como
un grupo toluensulfonilo, que puede ser escindido de mane-
ra común por reducción usando hidrógeno naciente, por
ejemplo mediante un metal alcalino, tal como litio o so-
20 dio, en amoníaco líquido, y que puede ser escindido ade-
cuadamente de un átomo de nitrógeno. Al efectuar la re-
ducción se ha de tener cuidado de que no se vean inflú-
dos otros grupos reductores.

Los residuos que pueden ser escindidos me-
25 diante pirólisis, especialmente los residuos que pueden

41.3316

175



ser escindidos del átomo de nitrógeno, son en los casos que se presentan grupos carboxilo sustituidos, o adecuadamente sin sustituir. Son sustituyentes adecuados, por ejemplo, el alcohol inferior o arilalcohol inferior, tal como metilo o bencilo o arilo, tal como fenilo. La pirólisis se efectúa de manera común, con lo que puede ser necesario tener cuidado con otros grupos térmicamente susceptibles.

Los residuos que pueden ser escindidos mediante fermentación, especialmente los residuos que pueden ser escindidos del átomo de nitrógeno, son, en casos que se presentan, grupos carboxilo sustituidos, aunque adecuadamente sin sustituir. Son sustituyentes adecuados, por ejemplo, el alcohol inferior o arilalcohol inferior, tal como metilo o bencilo, o arilo tal como fenilo. La fermentación se efectúa de manera común, por ejemplo mediante la enzima ureasa o extracto de haba de soja, a aproximadamente 20°C o a una temperatura ligeramente elevada.

Además, se puede reducir una base de Schiff de fórmula VII a VIII:

25

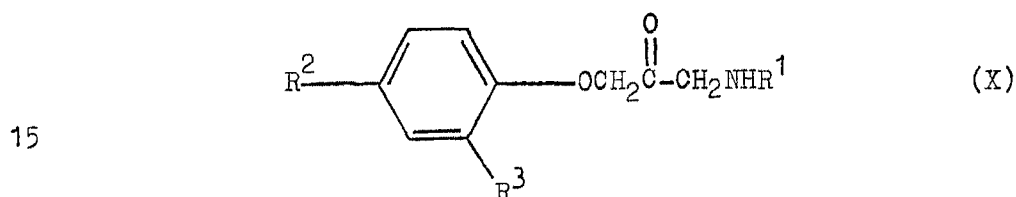
6-6-73

413316



fórmula VIII y IX pueden existir juntos también. Esta
 reducción se efectúa de manera común, por ejemplo usando
 un hidruro de dos metales ligeros, tal como hidruro de
 sodio boro o hidruro de litio aluminio, usando un hidru-
 5 ro como Boran con ácido fórmico, o mediante hidrogena-
 ción catalítica, tal como con hidrógeno en presencia de
 níquel Raney. En la reducción se ha de tener cuidado con
 el hecho de que no sean afectados otros grupos.

Además, el grupo oxo del compuesto de fór-
 10 mula X:



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados dados
 20 antes, puede ser reducido a un grupo hidroxilo. Esta re-
 ducción se efectúa de manera común, especialmente usando
 un hidruro de dos metales ligeros, como se ha mencionado
 antes, o según el "método Neerwein-Pondorf-Verley", o
 una modificación del mismo, adecuadamente usando un al-
 25 canol como componente de la reacción, y un disolvente

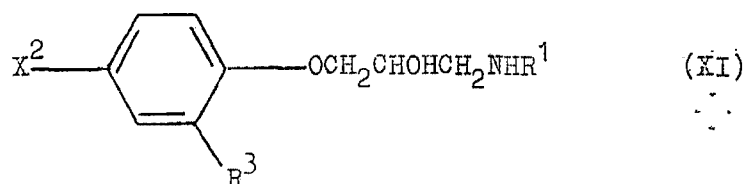
413316



tal como isopropanol, y usando un alcanolato metálico, tal como isopropanolato metálico, por ejemplo isopropanolato de aluminio.

Además, en un compuesto de fórmula XI:

5



10

donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados antes dados, y donde X^2 es un residuo que es capaz de ser transformado en un residuo R^2 que tiene el mismo significado antes dado, se transforma X^2 en R^2 .

15

Un residuo X^2 capaz de ser transformado en R^2 es, por ejemplo, un residuo X^2 transformable en residuo alcoxi inferior-alcohilo inferior o alcohilo inferior-tioalcohilo inferior R^2 , tal como un residuo Z^1 -alcohilo inferior. Se puede hacer reaccionar de manera común un compuesto XI que tenga tal residuo Z^1 -alcohilo inferior como X^2 , con un compuesto alcohilo inferior- Z^2 , donde uno de Z^1 y Z^2 es un grupo hidroxilo o grupo mercapto, siendo el otro Z, que tiene el significado antes

20

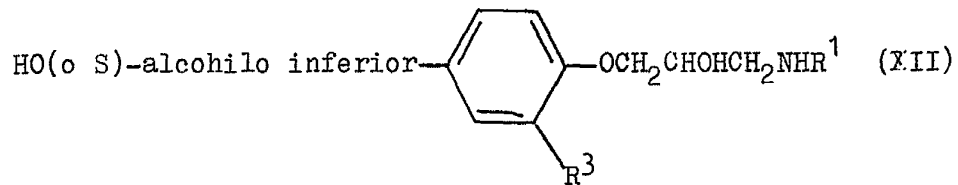
25

413316



dado. Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII:

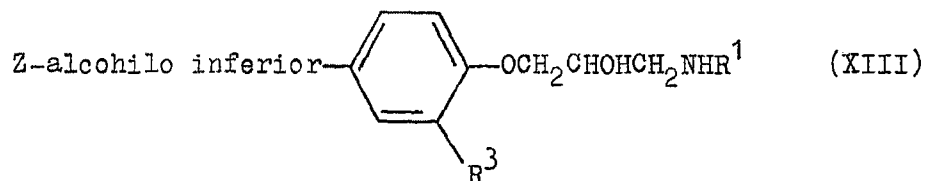
5



10

con un compuesto alcohilo inferior-Z, o bien un compuesto de fórmula XIII:

15



20

con un compuesto alcohilo inferior-O(S)H, donde R¹, R³ y Z tienen los mismos significados antes dados. La reacción se efectúa de manera común, por ejemplo como reacción de un compuesto de fórmula II con una amina NH₂R¹.

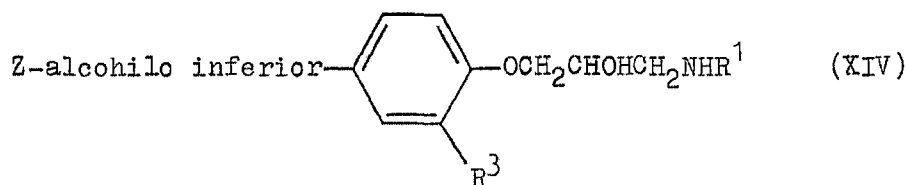
25

Un residuo X² transformable en R² es, por



ejemplo, un residuo X^2 transformable en un residuo alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior R^2 , tal como un residuo Z-alcoholo inferior. Se puede hacer reaccionar de manera común un compuesto XI que tiene tal residuo Z-alcoholo inferior como X^2 , con un alcoxi inferior-carbonilamino, donde Z tiene los mismos significados antes dados. Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIV:

10



15

con un compuesto alcoxi inferior-CO-NH₂, donde R^1 , R^3 y Z tienen los significados antes dados. La reacción se efectúa de manera común, por ejemplo como reacción de un compuesto de fórmula II con una amina NH₂-R¹.

20

Un residuo X^2 transformable en R^2 es, por ejemplo, un residuo X^2 transformable en un residuo alcoxi inferior-alcoxi inferior R^2 , como un residuo Z¹-alcoholo inferior-O- ó un grupo hidroxilo.

25

Se puede hacer reaccionar un compuesto XI

413316

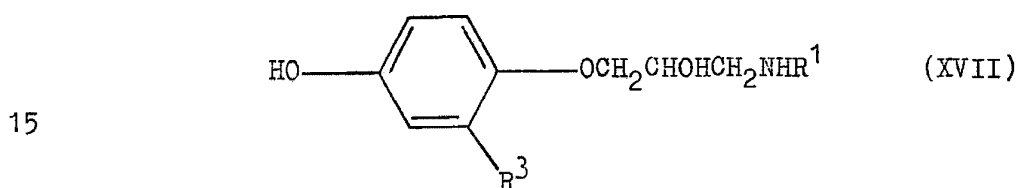
15 JUN 1964



tienen los mismos significados antes dados. La reacción se efectúa de manera común, por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina $\text{NH}_2\text{-R}^1$.

5 Se puede hacer reaccionar de manera común un compuesto de fórmula XI, que tiene un grupo hidroxilo como residuo X^2 , con un compuesto alcoxi inferior-alcoholo inferior-Z, donde Z tiene el mismo significado que antes.

10 Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII:



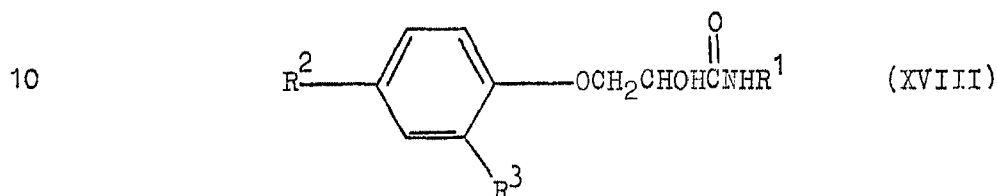
20 con un compuesto alcoxi inferior-alcoholo inferior-Z, donde R^1 , R^3 y Z tienen los mismos significados antes dados. La reacción se efectúa de manera común, por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina $\text{NH}_2\text{-R}^1$.

25 Además, el grupo oxo de un compuesto correspondiente a estos de fórmula I y que lleva un grupo oxo

413316⁵

en un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno, puede ser reducido a dos átomos de hidrógeno. Así, el residuo R^2 , preferiblemente, no es un alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior.

5 Dichos compuestos son, por ejemplo, aquellos de fórmula XVIII:



15 donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado antes dado.

La reducción puede ser efectuada según la manera antes descrita, usando hidruros metálicos complejos, por ejemplo hidruro de litio aluminio o hidruro de di-isobutilo aluminio. Adecuadamente, la reacción tiene
20 lugar en un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano.

Se pueden variar de manera común los sustituyentes de los compuestos obtenidos dentro del producto final, y también los compuestos obtenidos pueden ser in-
25 troducidos, escindidos o transformados en otros produc-



tos finales, de manera común.

Así, se pueden hidrogenar catalíticamente
dobles enlaces C-C o triples enlaces C-C a enlaces C-C
sencillos, mediante hidrógeno en presencia de un catali-
5 zador de hidrogenación, por ejemplo platino, paladio o
níquel, tal como níquel Raney. Así, se ha de observar
que otros grupos reducibles no son reducidos.

En compuestos obtenidos que contienen un
triple enlace C-C, este puede seguir siendo transforma-
10 do a doble enlace C-C y, si se desea, ser hidrogenado
estereoespecíficamente a doble enlace C-C cis ó C-C
trans. La hidrogenación de un triple enlace C-C a un
doble enlace C-C puede ser efectuada, por ejemplo, usan-
do 1 mol de hidrógeno en presencia de un catalizador de
15 hidrogenación menos activo, como hierro o paladio, por
ejemplo hierro Raney o paladio con sulfato de bario, pre-
feriblemente a temperatura elevada. La hidrogenación a
enlace doble C-C cis puede tener lugar, por ejemplo, en-
tre 1 mol de hidrógeno y un catalizador desactivado, tal
20 como paladio sobre carbono activo y en presencia de qui-
noleína, paladio sobre carbonato cálcico en presencia de
sales de plomo o níquel Raney. La hidrogenación a doble
enlace C-C trans puede tener lugar mediante sodio en am-
oniaco líquido, con lo que, en consideración a otros gru-
25 pos reducibles, se usan tiempos de reacción cortos y no

413316

15 JUN



se usa ningún exceso de agente reductor, añadiéndose posiblemente como catalizador un haluro amónico tal como cloruro amónico.

5 En la reducción antes mencionada se ha de vigilar que no se reduzcan otros grupos reducibles. En la reducción usando níquel Raney e hidrógeno se ha de tener en cuenta especialmente un átomo de halógeno posiblemente presente unido al anillo aromático, de manera que no sea reemplazado por hidrógeno. Además, en todas las
10 reducciones, especialmente en la hidrogenaciones catalíticas, se ha de tener en cuenta cualquier grupo tioréter presente. Preferiblemente se usan catalizadores resistentes al azufre, y en casos reales se calcula el volumen de hidrógeno a absorber, y cuando se absorbe en la hidrogenación la cantidad calculada, la reducción está terminada.
15

Posiblemente las reacciones antes mencionadas pueden ser efectuadas simultáneamente o una tras otra en cualquier secuencia.

20 Las reacciones antes mencionadas se efectúan de manera conocida por sí misma, en presencia o ausencia de agentes diluyentes, de condensación y/o catalíticos, a temperatura baja, ambiente o elevada, siendo efectuadas posiblemente en un recipiente cerrado.

25 Dependiendo de las condiciones de procedi-



miento y del material de partida, el producto final se obtiene en forma libre o en forma de su sal de adición de ácido, lo que está incluido en el ámbito de la invención. Así, por ejemplo, se pueden obtener sales básicas, neutras o mixtas, así como hemiamino, sesqui- o polihidratos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos pueden ser transformadas, de manera conocida por sí misma, en compuestos libres, usando por ejemplo agentes básicos tales como álcali o intercambiador de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. En la preparación de sales de adición de ácido, preferiblemente, se usan los ácidos tales que formen sales adecuadas terapéuticamente aceptables. Tales ácidos son, por ejemplo, ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico, ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antra-nílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobenzenosulfónicos, toluensulfónico, naftilsulfónico o ácido

413316¹⁵



sulfanílico; metionina, triptófano, lisina o arginina.

Estas u otras sales de los nuevos compues-
tos, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir
como agentes de purificación de las bases libres obteni-
5 das, cuando las bases libres son transformadas en sales,
estas son separadas, y luego las bases son liberadas de
nuevo de las sales. En virtud de la cercana relación en-
tre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de
sus sales, se entenderá por lo que antecede y lo que si-
10 gue que, si es posible, las sales correspondientes están
incluídas en los compuestos libres.

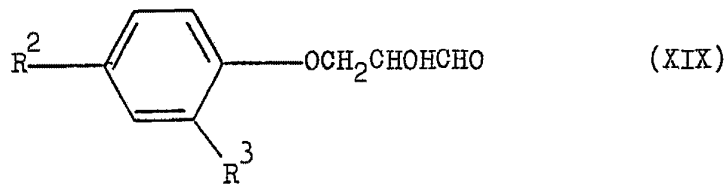
La invención se refiere también a cualquier
realización del procedimiento en la que se parta de cual-
quier compuesto obtenido como compuesto intermedio en
15 cualquier etapa del procedimiento, y se efectúe la eta-
pa de procedimiento que falte, o se interrumpa el proce-
dimiento en cualquier etapa, o en la que se forme un ma-
terial de partida bajo las condiciones de reacción, o
en la que esté presente un componente de la reacción, po-
20 siblemente en forma de sal del mismo.

Así, se puede hacer reaccionar un aldehído
de fórmula XIX:

25

6-6-73

413316



5

donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado antes dado.
 con una amina de fórmula $\text{H}_2\text{N-R}^1$, donde R^1 tiene los mis-
 10 mos significados antes dados, en presencia de un agente
 reductor adecuado, tal como uno de los antes mencionados.
 Así se obtiene como compuesto intermedio un compuesto de
 fórmula VII, que luego es reducido según la invención.

Además, se puede hacer reaccionar de forma
 15 conocida por sí misma una amina de fórmula III con un al-
 dehído o una cetona de fórmula O=R^1 , donde R^1 tiene el
 significado anterior, en presencia de un agente reductor
 adecuado, tal como uno de los antes mencionados. Así se
 obtiene como compuesto intermedio un compuesto de fórmu-
 20 la VIII ó IX, que luego es reducido según la invención.

Los nuevos compuestos, según la elección
 de los materiales de partida y del procedimiento, pueden
 estar presentes como antípodas ópticos o como racemato,
 o bien, si contienen al menos dos átomos de carbono asi-
 25 métricos, pueden estar presentes como mezcla de isómeros

413316



(mezcla de racemato).

Las mezclas de isómeros (mezclas de racemato) obtenidas, dependiendo de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, pueden ser separadas en ambos racematos puros estereoisómeros (diastereoméricos), por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos pueden ser separados según métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización a partir de un disolvente ópticamente activo, mediante microorganismos, o por reacción con ácidos ópticamente activos que formen sales del compuesto, y separando las sales así obtenidas, por ejemplo mediante sus diferentes solubilidades en los diastereómeros, de los que se pueden liberar los antípodas por influencia de un agente adecuado. Son ácidos ópticamente activos adecuadamente utilizables, por ejemplo, las formas L- y D- del ácido tartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido de china. Preferiblemente se aísla la parte más activa de los dos antípodas.

Adecuadamente se usan para efectuar las reacciones de la invención aquellos materiales de partida que conducen a grupos primordialmente deseados de modo especial de productos finales, y especialmente a los

15 JUN 1963



413316

productos finales específicamente descritos y preferidos.

Los materiales de partida son conocidos, o bien, si fuesen nuevos, pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos por sí mismos.

En el uso clínico, los compuestos de la in ven ción se administran normalmente por vía oral, rectal o por inyección, en forma de preparación farmacéutica que contiene un componente activo, ya sea como base libre o como sal de adición de ácido farmacéuticamente acep table, no tóxica, tal como, por ejemplo, el clorhidrato, lactato, acetato, sulfamato o similares, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, la men ción de los nuevos compuestos de la invención está aquí relacionada a la base amina libre o a las sales de adición de ácido de la base libre, aún cuando los compuestos sean descritos genérica o específicamente, a no ser que no corresponda tal amplio significado con el contexto en que se usen tales expresiones, por ejemplo en los ejem plos. El vehículo puede ser un diluyente sólido, semi sólido o líquido, o una cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas son otro objeto de la invención. Usualmente, la cantidad de compuesto activo es de 0,1 a 95% en peso de la preparación, adecuadamente entre 0,5 y 20% en peso en preparaciones para inyección, y entre 2 y 50% en peso

41331615



en preparaciones para administración oral.

En la preparación de preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención en forma de unidades de dosificación para administración oral, el compuesto elegido puede ser mezclado con un vehículo sólido pulverulento, tal como, por ejemplo, con lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidón, tal como almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, así como con un agente contra el frotamiento tal como estearato de magnesio, estearato cálcico, ceras de polietilenglicol o similares, y ser comprimido en tabletas. Si se quieren tabletas revestidas, el núcleo antes preparado puede ser revestido con solución concentrada de azúcar, la cual solución puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio o similares. Además, las tabletas pueden ser revestidas con una laca disuelta en un disolvente orgánico fácilmente volátil, o mezcla de disolventes. Se puede añadir a este revestimiento un colorante, para distinguir fácilmente entre tabletas con diferentes compuestos activos o con diferentes cantidades del compuesto activo presente.

En la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas en forma de perla, cerradas) que consisten en gelatina y, por ejemplo, glicerina, o en la pre-

413316

15 JUN 1954



paración de cápsulas cerradas similares, el compuesto ac-
tivo es mezclado con un aceite vegetal. Las cápsulas de
gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto ac-
tivo en combinación con un vehículo sólido pulverulento
5 tal como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidón (tal
como, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o
amilopectina), derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosificación para adminis-
tración rectal pueden ser preparadas en forma de suposi-
10 torios que contienen la sustancia activa en mezcla con
una base grasa neutra, o pueden ser preparadas en forma
de cápsulas rectales de gelatina que contienen la sustan-
cia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de
parafina.

15 Las preparaciones líquidas para administra-
ción oral pueden existir en forma de jarabes o suspensio-
nes, por ejemplo soluciones que contienen de aproximada-
mente 0,2% en peso a aproximadamente 20% en peso de la
sustancia activa descrita, con lo que el resto consiste
20 en azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y pro-
pilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas
pueden contener agentes colorantes, agentes saporíferos,
sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante.

25 Las soluciones para administración paren-
teral por inyección pueden ser preparadas como solución

413316



acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable, soluble en
agua, del compuesto activo, preferiblemente en concentra-
ción de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente
0,10% en peso. Estas soluciones pueden contener también
5 agentes estabilizantes y/o agentes tampón, y pueden es-
tar disponibles adecuadamente en ampollas de diferentes
unidades de dosificación.

La preparación de tabletas farmacéuticas
para uso peroral se efectúa según el método siguiente:

10 Las sustancias sólidas incluídas son moli-
das o tamizadas hasta un cierto tamaño de partículas. El
agente aglutinante es homogeneizado y suspendido en una
cierta cantidad de disolvente. El compuesto terapéutico
y los agentes auxiliares necesarios son mezclados duran-
15 te una mezcla continua y constante con la solución de
agente aglutinante, y son humedecidos de manera que la
solución se divida uniformemente en la masa, sin que ha-
ya parte alguna que se humedezca demasiado. La cantidad
de disolvente se adapta usualmente de manera que la masa
20 obtenga una consistencia que recuerde a la nieve húmeda.
El humedecimiento de la mezcla pulverulenta con la solu-
ción de agente aglutinante hace que las partículas se
reúnan ligeramente unas con otras, en agregados, y el
procedimiento real de granulación se efectúa de tal ma-
25 nera que la masa es comprimida a través de un tamiz en



forma de malla de acero inoxidable que tiene un tamaño de abertura de aproximadamente 1 mm. Luego se pone la masa en capas delgadas sobre una bandeja, para secar en una cámara de secado. Este secado tiene lugar durante 5 10 horas y ha de ser normalizado cuidadosamente, ya que el grado de humedad del granulado es de capital importancia para el procedimiento siguiente y para las características de las tabletas. Posiblemente se puede usar un secado en lecho fluidizado. En este caso no se pone 10 la masa en una bandeja, sino que se vierte en un recipiente que tenga una malla por fondo.

Tras la etapa de secado, los gránulos son tamizados de manera que se obtenga el tamaño de partícula deseado. Bajo ciertas circunstancias se ha de eliminar 15 polvo.

A la llamada mezcla final se añaden agentes de desintegración, contra el frotamiento, y antiadhesivos. Tras esta mezcla, la masa tendrá su composición adecuada para la etapa de formación de tabletas.

20 La máquina de troquelar tabletas, limpiada, está provista de un cierto conjunto de troqueles y cuños, con lo que se ensaya el ajuste adecuado para el peso de las tabletas y el grado de compresión. El peso de la tableta es decisivo para el tamaño de la dosis en 25 cada tableta, y se calcula partiendo de la cantidad de

413316⁵



agente terapéutico en los gránulos. El grado de compresión afecta al tamaño de la tableta, a su resistencia y a su capacidad para desintegrarse en agua. Especialmente en lo que respecta a las dos últimas propiedades, la
5 elección de la presión de compresión (0,5 a 5 ton) significa en cierto modo una etapa de equilibrado. Cuando se ha fijado el ajuste correcto se empieza la preparación de tabletas, que se efectúa a razón de 20.000 a 200.000 tabletas por hora. La compresión de las tabletas requiere
10 tiempos diferentes, y depende del tamaño de la tanda.

Las tabletas son liberadas de polvo adherente en un aparato específico, y luego son almacenadas en envases cerrados hasta que son suministradas.

15 Muchas tabletas, especialmente aquellas que son bastas o amargas, son revestidas con un revestimiento. Ello significa que son revestidas con una capa de azúcar o algún otro revestimiento adecuado.

Las tabletas son envasadas usualmente por
20 máquinas que tienen un dispositivo electrónico de recuento. Los diferentes tipos de envases consisten en frascos de vidrio o plástico, pero también en cajas, tubos y envases específicamente adaptados a la dosificación.

La dosis diaria de la sustancia activa va-
25 ría, y depende del tipo de administración, pero por re-

413316



gla general es de 100 a 400 mg/día de sustancia activa, en la administración peroral, y de 5 a 20 mg por día en administración intravenosa.

Lo que sigue ilustra el principio y la adaptación de la invención, aunque sin limitarse a ello. La temperatura se da en grados centígrados.

Ejemplo 1

Se mezcló 1,2-epoxi-3- α -bromo-4'-(β -metoxietil)-fenoxi- γ -propano (20,5 g) con 25 ml de isopropanol y 25 ml de isopropilamina. Luego se calienta la mezcla en un baño de agua a ebullición durante 3 horas, a reflujo. Después se evapora a sequedad la mezcla de reacción, y el residuo es disuelto en éter y precipita el clorhidrato por adición de HCl gaseoso en éter a pH 4-5. Tras recristalización con metiletilcetona se obtiene el clorhidrato de 1-isopropilamino-3- α -bromo-4'-(β -metoxietil)-fenoxi- γ -propanol-2. Punto de fusión, 140°C. Peso equivalente: hallado 383, calculado 383.

Según el método del ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos, como clorhidratos.

Ejemplo 2

1-isopropilamino-3- α -cloro-4'-(β -metoxietil)-fenoxi- γ -propanol-2. Punto de fusión, 140°C. Peso

413316



equivalente: hallado 338, calculado 338.

Ejemplo 3

5 1-terc-butilamino-3- α -cloro-4'-(β -metoxietil)-fenoxi- γ -propanol-2. Punto de fusión, 106°C. Peso equivalente: hallado 353, calculado 352. Se ha usado terc-butilamina en vez de la isopropilamina del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

10 1-isopropilamino-3- α -bromo-4'-(β -metoxietoxi)-fenoxi- γ -propanol-2. Punto de fusión, 127°C. Peso equivalente: hallado 403, calculado 399.

Ejemplo 5

15 1-isopropilamino-3- α -metoximetil-4'-(β -metoxietil)-fenoxi- γ -propanol-2.

Ejemplo 6

20 1-isopropilamino-3- α -bromo-4'-(β -metoxicarbonilaminoetil)-fenoxi- γ -propanol-2. Punto de fusión, 114°C. Peso equivalente: hallado 429, calculado 426.

Ejemplo 7

25 1-isopropilamino-3- α -alil-4'-(β -metoxie-

413316



toxi)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 95°C. Peso equivalente: hallado 356, calculado 360.

Ejemplo 8

5 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-cloro-4'-(8-metoxi-n-propil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 120°C. Peso equivalente: hallado 353, calculado 352.

Ejemplo 9

10 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-bromo-4'-(8-metoxi-propil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 130°C. Peso equivalente: hallado 400, calculado 397.

Ejemplo 10

15 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-metoxi-4'-metoximetilfenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 112°C. Peso equivalente: hallado 313, calculado 320.

Ejemplo 11

20 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-alil-4'-(β -metoxietil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 86°C. Peso equivalente: hallado 346, calculado 344.

Ejemplo 12

25 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-propil-4'-(β -metoxie

413316



til)-fenoxi-7-propanol-2. Punto de fusión, 90°C. Peso equivalente: hallado 347, calculado 346.

5 Según el método del Ejemplo 1, sin adición alguna de HCl, se obtuvieron los siguientes compuestos en forma de bases.

Ejemplo 13

10 1-isopropilamino-3-2'-cloro-4'-(β -metoxi-carbonilaminoetil)-fenoxi-7-propanol-2. Punto de fusión, 96°C. Peso equivalente: hallado 342, calculado 344.

Ejemplo 14

15 1-isopropilamino-3-2'-metoxi-4'-(β -metoxi-carbonilaminoetil)-fenoxi-7-propanol-2. Punto de fusión, 89°C. Peso equivalente: hallado 344, calculado 340.

Ejemplo 15

20 1-isopropilamino-3-2'-alil-4'-(β -metoxi-n-propil)-fenoxi-7-propanol-2. Punto de fusión: aceite. Peso equivalente: hallado 331, calculado 321.

Ejemplo 16

25 1-isopropilamino-3-2'-fluoro-4'-(β -etil-mercaptoetil)-fenoxi-7-propanol-2xHCl. Punto de fusión, 99°C. Peso equivalente: hallado 338, calculado 338.

Ejemplo 17

1-isopropilamino-3- β -metoxi-4'-(8-metoxi-n-propil)-fenoxi γ -propanol-2xHCl. Punto de fusión, 90°C. Peso equivalente: hallado 327, calculado 322.

5

Ejemplo 18

1-isopropilamino-3- β -fluoro-4'-(β -metoxietil)-fenoxi γ -propanol-2xHCl. Punto de fusión, 80°C. Peso equivalente: hallado 346, calculado 348.

10

Ejemplo 19

1-isopropilamino-3- β -bromo-4'-(metoxicarbonilaminometil)-fenoxi γ -propanol-2xHCl. Punto de fusión, 175°C. Peso equivalente: hallado 415, calculado 412.

15

Ejemplo 20

Se añadieron a 18,7 g de 2-cloro-4-(β -metoxietil)-fenol 200 ml de epiclorhidrina y 0,5 ml de piperidina, tras lo cual la mezcla fué calentada en un baño de agua a ebullición durante 10 horas. Luego se evaporó el disolvente bajo vacío, y el residuo fué disuelto en cloroformo y fue sometido a extracción con HCl 2N. La fase cloroformo fué agitada con H₂O y evaporada. El residuo fué disuelto en 50 ml de isopropanol, a cuya mezcla se añadieron 50 ml de isopropilamina, y la mezcla resultante fué tratada a reflujo durante 10 horas. El

20

25

41331629 JUN 1975



5 disolvente fué evaporado, y se añadió al residuo NaOH aN, tras lo cual fué sometido a extracción con éter, siendo secada y evaporada la fase etérea. El residuo fué transformado en su clorhidrato según el Ejemplo 1, el cual clorhidrato fué recristalizado con metilacetona. Se obtuvo 1-isopropilamino-3-(2'-cloro-4'-(2-metoxietil)-fenoxi)-propanol-2xHCl, p. de f. 140°C. Peso equivalente: hallado 339, calculado 338.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia, el 4 de Abril de 1972, bajo el número 4321/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

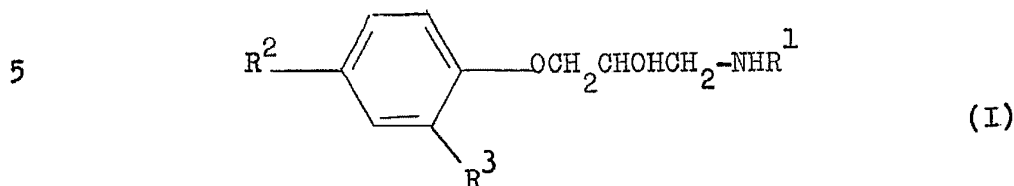
20

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

26.7.75

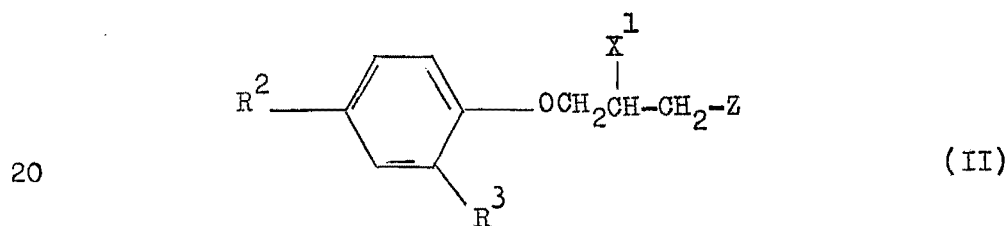


1ª.- Un procedimiento para la preparación de aminas de fórmula I:



10 donde R¹ es un alcoholo inferior o hidroxialcoholo inferior, R² es alcoxi inferior-alcoholo inferior, alcoholo inferior-tioalcoholo inferior, alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior o alcoxi inferior-alcoxi inferior, y R³ es halógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior-metilo, alcoxi inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II:

15



25 donde R² y R³ tienen los mismo significados que antes, X¹ es un grupo hidroxilo y Z es un grupo hidroxilo esterificado reactivo, ó X¹ y Z forman juntos un grupo epoxídico, con una amina de fórmula NH₂-R¹, donde R¹

26.7.75

413316

29 JUL



5 tiene el mismo significado que antes; y, se se desea,
se introducen, escinden o hacen reaccionar sustituyen
tes en los compuestos de la definición de los productos
finales, o los compuestos obtenidos son transformados
en otros productos finales, y/o las mezclas isómeras
obtenidas son separadas en isómeros puros, y/o los ra
cematos obtenidos son separados en antípodas ópticos,
y/o las bases libres obtenidas son transformadas en
sus sales, o las sales obtenidas son transformadas en
10 sus bases libres.

2ª.- Un procedimiento según la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque los nuevos compuestos
se preparan en su forma dextrógira.

15 3ª.- Un procedimiento según la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque los nuevos compuestos
se preparan en su forma levógira.

4ª.- Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque los
nuevos compuestos se preparan en forma libre.

20 5ª.- Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque los
nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.

25 6ª.- Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1ª a 3ª, carácterizado porque los
nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales te

26.7.75

pey



413310

rapéuticamente aceptables.

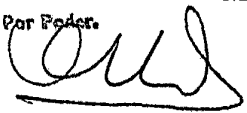
7ª.- Un procedimiento para la preparación de aminas.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUL. 1975
P.A.

10

Alberto de Embury
Por Poder.


15

20

25

26.7.75
DBF.

