

42 1 1 0 0

181



P.- 56.007

PL/Dr.Stm-he

2132 PH Verfahren b

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDANSTALT

VORMALS ROESSLER

entidad alemana

establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),

Republica Federal Alemana

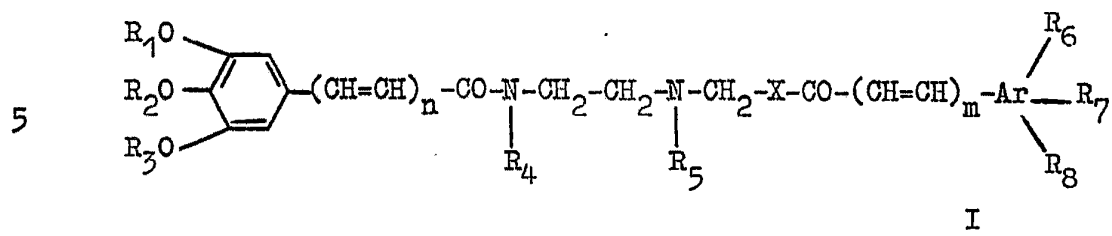
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS TRIAL  
COXIAROILDIAMINAS"

(Clase Internacional C07d, C07c)

7.12.73.



El invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general



10 en donde los radicales  $R_1$  hasta  $R_3$  son iguales o diferentes y significan grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo ser uno de los radicales  $R_1$  hasta  $R_2$  también un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico alifático con 2 a 4 átomos de carbono,  $R_4$  y  $R_5$  significan hidrógeno o grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, que también en conjunto a través

15 de los dos átomos de N pueden formar un anillo saturado de seis o siete miembros,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos amino, grupos ciano, grupos carboxi, grupos carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, grupos acilamino o aciloxi alifáticos, saturados o insaturados, con 1 a 6 átomos de carbono, grupos benzoxi, benzamino, cinamoiloxi, cinamoilamino, así como grupos benzoxi, benzamino, cinamoiloxi, cinamoilamino sustituidos con

20 átomos de halógeno, grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de

25

7.12.73.



5 carbono o grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo metilendioxi o grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estos grupos alcoxi también estar sustituidos con radicales dialcoholamino con grupos alcohol saturados o insaturados con 1 a 6 átomos de carbono, o un radical homopiperidino, un radical piperidino, un radical morfolino y/o un grupo hidroxilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, X es un grupo metileno o imino, que en cada caso puede también estar sustituido con grupos alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, los índices m y n tienen los valores 1 ó 0 y Ar es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido con los radicales  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , de la fórmula

10

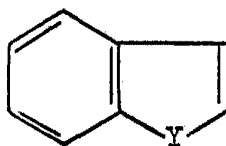
15



en donde Y significa O, S, NH,  $CH_2$ , CH=N ó CH=CH, pudiendo estar presente en el caso de un anillo de 5 miembros también un segundo átomo de nitrógeno en el anillo o Ar es un sistema de anillo bicíclico aromático eventualmente sustituido con los radicales  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  de la fórmula

20

7.12.73.



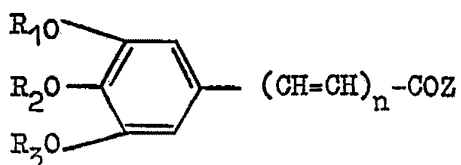
5 en donde Y tiene los significados arriba citados y el anillo de 5 miembros puede contener asimismo también un segundo átomo de nitrógeno, y a sus sales y compuestos cuaternarios.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento son farmacodinámicamente activos y son apropiados por ejemplo para la profilaxia y el tratamiento de enfermedades cardiacas tales como isquemia cardiaca, infarto cardiaco y perturbaciones del ritmo del corazón.

15 Los radicales  $R_4$  y  $R_5$  pueden tener en cada caso significados iguales o diferentes. De modo preferible ambos radicales  $R_4$  y  $R_5$  juntamente con los dos átomos de N forman el anillo piperazino. Ar representa preferiblemente un anillo benceno, naftaleno, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, pirazol, imidazol, pi-  
20 ridina, benzofurano, benzotiofeno, indol, quinoleína o isoquinoleína, estando sustituidos estos anillos, en el caso de que lo estén, por ejemplo con grupos alcohol inferior (preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo grupos metilo), grupos alcoxi inferior,  
25 preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono (por ejem-

7.12.73.





5 en donde Z significa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, el grupo  $-N=N$  o un grupo de la fórmula  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-OSO_2H$  o  $-OCOR''$ , significando  $R'$  un radical alcoholo, un radical fenilo, un radical fenilo sustituido, un radical cianometilo o un radical carboximetilo, y  $R''$  significa un radical alcoholo, alcoxi, fenoxi, carbobenzoxi, un radical 3,4,5-trialcoxifenilo o un radical 3,4,5-trialcoxicinamilo, y eventualmente en los compuestos obtenidos se reduce un grupo nitro presente y/o se acilan grupos oxi así como grupos amino primarios eventualmente presentes.

15 El procedimiento se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente o agente de suspensión usual, tal como agua, eventualmente con adición de un agente favorecedor de la disolución (por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores, cetonas alifáticas inferiores, dimetilformamida) o en disolventes inertes. Con frecuencia, especialmente cuando Z (fórmula V) significa un átomo de halógeno o el grupo  $-OCOR''$ , es conveniente la presencia de sustancias fijadoras de ácidos tales como hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, acetatos de metal

25 7.12.73.



5      alcalino, carbonatos de metal alcalino-térreo, trialcoholi  
laminas, piridina y similares. En este caso el agente  
fijador de ácidos (por ejemplo piridina) puede ser uti-  
lizado también al mismo tiempo por sí solo o en mezcla  
con otros agentes usuales en calidad de disolvente.

10      Caso de que Z sea un átomo de halógeno, se  
trata preferiblemente de cloro o bromo; caso de que R'  
o R" signifiquen radicales alcoholo o alcoxi, éstos son  
preferiblemente de bajo peso molecular y constan de 1 a  
6 átomos de carbono. Caso de que R' sea un radical feni  
lo sustituido, se trata por ejemplo en especial del ra-  
dical para-nitrofenilo. Caso de que R" signifique un ra-  
dical alcoholo, éste especialmente puede también estar  
ramificado.

15      Caso de que se utilice el ácido libre  
(Z = OH, fórmula V), es necesaria la activación de éste  
por medio de la presencia de un agente de condensación  
tal como dicitclohexilcarbodiimida o N,N'-carbonildiimi-  
dazol (Organic Reactions, volumen 12, 1962, páginas 205  
20      y 239).

25      En general, el procedimiento se lleva a  
cabo a temperaturas entre -10 y +150°C. De modo indepen-  
diente de las condiciones de procedimiento arriba indi-  
cadas entran en consideración de modo enteramente gene-  
ral los modos de trabajo y las condiciones de procedi-

7.12.73.



miento usuales en síntesis de amidas y péptidos (Houben-  
-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen 8, pági-  
nas 655 y siguientes (1952) y Organic Reactions volu-  
men 12, 1962, páginas 157 y siguientes).

5

Caso de que en los componentes de reacción  
de la fórmula V uno de los radicales  $R_1O-$  hasta  $R_3O-$  re-  
presente un grupo hidroxilo, es conveniente proteger a és-  
te de antemano por medio de grupos acilo u otros grupos  
protectores fácilmente separables que sean usuales para  
10 ello. Como tales grupos protectores entran en considera-  
ción, por ejemplo: radicales acilo alifáticos inferiores,  
eventualmente sustituidos con halógeno, tales como radi-  
cales acetilo, propionilo, trifluoroacetilo, radicales  
bencilo eventualmente sustituidos tales como por ejem-  
15 plo radicales bencilo sustituidos con halógeno o grupos  
nitro (radicales para-bromo-bencilo y para-nitrobencilo),  
el radical carbobenzoxi, etc. En los productos finales  
dichos grupos acilo pueden ser separados de nuevo even-  
tualmente por medio de ácidos minerales tales como áci-  
do clorhídrico o ácido sulfúrico en solución alcohólica  
20 o acuoso-alcohólica o mediante bases, por ejemplo lejía  
alcohólica de metal alcalino, (por ejemplo KOH metanóli-  
co) a temperaturas entre 20 y 100°C. Los grupos bencilo,  
el radical carbobenzoxi, así como otros radicales suscep-  
tibles de ser separados por reducción, pueden ser separa-

20

25

7.12.73.



5 dos por hidrogenación, preferiblemente en condiciones normales, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo paladio, paladio sobre carbón), por ejemplo en etanol en calidad de disolvente.

10 En el caso de utilizarse anhídridos mixtos ( $R''$  del grupo  $-OCOR''$  en la fórmula V significa por ejemplo alcohol inferior, tal como un radical etilo o propilo) la reacción de acuerdo con el procedimiento y la preparación de dichos anhídridos mixtos se pueden efectuar en una etapa de trabajo de acuerdo con el método descrito en Chemische Berichte 92 (1959) 857 : el correspondiente ácido carboxílico es llevado a reacción por ejemplo con un éster alcohólico de ácido clorofórmico en presencia de una amina terciaria, y a continuación se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV. Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo en un medio inerte (benceno-tolueno) entre  $-10$  y  $+100^{\circ}C$ .

15 La reducción de grupos nitro aromáticos ( $R_6$  hasta  $R_8$ ) se lleva a cabo por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, óxido de platino, níquel Raney a temperaturas entre  $20$  y  $100^{\circ}C$  y a la presión normal en un disolvente tal como un alcohol o ácido acético.

25 La acilación de los grupos amino aromáti-

7.12.73.



cos ( $R_6$  hasta  $R_8$ ) se efectúa por ejemplo con un cloruro de ácido o anhídrido en un disolvente inerte, tal como por ejemplo éter, acetona, dimetilformamida, etc. con adición de una sustancia fijadora de ácidos, tal como por ejemplo piridina, trietilamina, etc. a bajas temperaturas, preferiblemente entre 0 y 30°C.

En los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento, grupos oxil libres ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  hasta  $R_8$ ) o grupos amino primarios ( $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ), también los que se habían obtenido previamente por reducción de un grupo nitro, pueden ser acilados de acuerdo con los métodos conocidos para ello. La acilación se puede efectuar en disolventes o agentes de suspensión inertes tales como dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno, a temperaturas entre 0 y 200°C. En calidad de agente de acilación entran en consideración: cetenas así como halogenuros de ácido (por ejemplo cloruros y bromuros de ácido), anhídridos de ácido o ésteres de ácido de ácidos carboxílicos alifáticos, saturados o insaturados, con 2 a 6 átomos de carbono, o derivados de semiéster alcohílico de ácido carbónico capaces de reaccionar tales como halogenuros de semiéster alcohílico de ácido carbónico con 1 a 6 átomos de carbono; además entran en consideración: halogenuros de ácido (cloruros o bromuros), anhídridos de ácido o ésteres de ácido del ácido

7.12.73.



benzoico y del ácido cinámico, pudiendo éstos estar sus  
tituídos también con átomos de halógeno (por ejemplo  
Cl, Br), grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono  
así como grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono. La  
5 acilación se efectúa eventualmente con adición de un  
agente fijador de ácidos tal como carbonato de potasio  
o etilato de sodio, o de una amina terciaria, por ejem-  
plo trietilamina. Los ésteres consisten en especial en  
los que se forman con alcoholes alifáticos inferiores.  
10 En la acilación se puede proceder también eventualmente  
preparando primero, antes del compuesto que ha de ser  
hecho reaccionar, el correspondiente compuesto de metal  
alcalino, haciéndolo reaccionar en un disolvente inerte  
tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno  
15 con un metal alcalino, hidruros de metal alcalino o ami  
das de metal alcalino (especialmente sodio o compuestos  
de sodio) a temperaturas entre 0 y 150°C y luego agre-  
gando el agente acilador. En calidad de agente de acila  
ción puede servir en este caso también dióxido de carbo  
20 no, con lo cual se obtienen por ejemplo compuestos de  
la fórmula I, en los cuales uno o varios de los radica-  
les  $R_6$  hasta  $R_3$  significan grupos carboxi.

En lugar de los agentes de acilación indi  
cados se pueden utilizar también otros agentes química-  
mente equivalentes usuales en la química (véase por ejem  
25

7.12.73.



plo también L.F. y Mary Fieser "Reagents for Organic  
Synthesis" (Reactivos para Síntesis Orgánicas) John Wi  
ley and Sons, Inc. Nueva York, 1967, volumen 1, páginas  
1303-4 y volumen 2, página 471). Evidentemente, grupos  
5 acilo presentes en compuestos de la fórmula I pueden  
también ser separados de nuevo de manera conocida.

La transformación en las sales por adición  
de ácido se efectúa de acuerdo con los métodos usuales.  
En calidad de componente ácido para las sales entran en  
10 consideración los ácidos farmacológicamente utilizables  
y fisiológicamente compatibles que son usuales, tales  
como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,  
ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido  
cítrico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico,  
15 ácido láctico, ácido para-toluensulfónico y similares.  
A partir de las sales se pueden obtener de la manera  
usual las bases, por ejemplo por tratamiento de las so-  
luciones en metanol, etanol o en una mezcla de metanol  
y agua, con solución de carbonato de sodio o lejía de  
20 sosa, etc.

La preparación de los compuestos cuaterna-  
rios se efectúa de manera conocida, por ejemplo por reac-  
ción de la base con yoduro de metilo en etanol a 20 has-  
ta 70°C.

25 Los compuestos de acuerdo con el invento  
7.12.73.



son apropiados para la preparación de composiciones o preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contienen en calidad de sustancia activa uno o varios de los compuestos de acuerdo con el  
5 invento, eventualmente en mezcla con otras sustancias farmacológica o farmacéuticamente activas. La preparación de los medicamentos se puede efectuar utilizando los agentes excipientes y sustancias auxiliares farmacéu-  
10 ticos conocidos y usuales.

10 Los medicamentos pueden ser administrados por ejemplo por vía enteral, parenteral, oral, perlin-  
güal o en forma de pulverizaciones. La administración se puede efectuar por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, líquidos o  
15 aerosoles. En calidad de líquidos entran en considera-  
ción, por ejemplo, soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables.

20 El efecto de los compuestos de acuerdo con el invento fue investigado en un perro narcotizado con estenosis coronaria producida en grado agudo ayudándose del método de G. V. Anrep y H. Häusler (J. Physiol. 65  
(1928) 357 - 373). Producen por ejemplo una mejora de la circulación sanguínea en el margen de abastecimiento  
25 del vaso de coronaria estrechado.

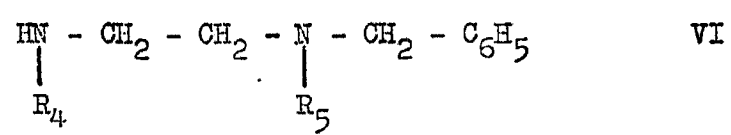
7.12.73.



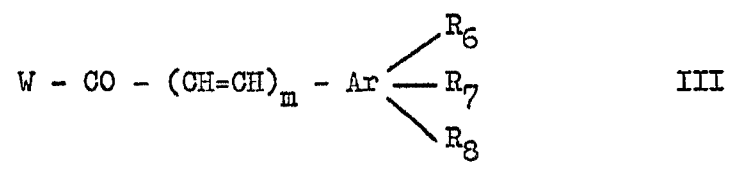
5 Como margen de dosis general para el efecto entran en consideración por ejemplo el de 0,5 hasta 50 mg/kg en el caso de administración por vía intravenosa y el de 1 a 200 mg/kg en el caso de administración por vía oral.

Las sustancias de partida utilizadas en el procedimiento, cuando no son conocidas, pueden ser preparadas por ejemplo del siguiente modo:

10 La preparación de los compuestos de la fórmula IV se puede efectuar por reacción de un compuesto de la fórmula



15 con compuestos de la fórmula



20 en donde W = -XH, en presencia de formaldehído. Esta reacción se lleva a cabo usualmente en un margen de temperaturas entre 20 y 150°C con o sin disolventes. En calidad de disolventes son apropiados, por ejemplo, alcoholes alifáticos inferiores, dioxano, ácido acético glacial, agua, y también mezclas de disolventes tales como

7.12.73.

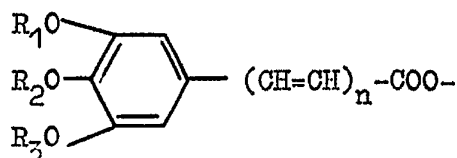


alcohol/agua, dioxano/agua, benceno/agua, tolueno/agua,  
etc. Caso de que W signifique el grupo  $-X-CH_2Hal$  se aconseja por ejemplo trabajar a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En calidad de disolvente, además de los arriba citados, entran en consideración especialmente también éteres, cetonas, dimetilformamida o aminas terciarias, también en mezclas con otros disolventes. Las aminas sirven al mismo tiempo como agentes aceptadores de ácidos. Como agente aceptador de ácidos se puede utilizar naturalmente también otra sustancia básica.

Finalmente, el radical bencilo es separado en presencia de un catalizador que contiene paladio, por ejemplo bajo presión normal y a temperaturas entre 20 y 60°C.

La preparación de anhídridos de la fórmula V puede efectuarse del siguiente modo:

La preparación del anhídrido de la fórmula V, en donde Z es el grupo



25 se puede efectuar por reacción del correspondiente ácido  
7.12.73.



carboxílico con anhídrido acético de manera análoga a la receta de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen 8, páginas 447 y 478 (1952).

5 La preparación de anhídridos mixtos de la fórmula V, en donde R" es el grupo -OCOR", un grupo alcoxi inferior o un grupo fenoxi, se puede efectuar por ejemplo haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con un éster alcohílico de ácido clorofórmico (1 a 6 átomos de carbono) o éster fenílico de ácido clorofórmico en presencia de una amina terciaria en un medio orgánico inerte tal como benceno o tolueno, entre 10 -10 y + 100°C.

Compuestos de partida de la fórmula V, en donde Z es el grupo -N≡N pueden obtenerse por ejemplo 15 a partir de las correspondientes hidrazidas de ácido mediante ácido nitroso de acuerdo con la receta de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen 8, página 681 (1952).

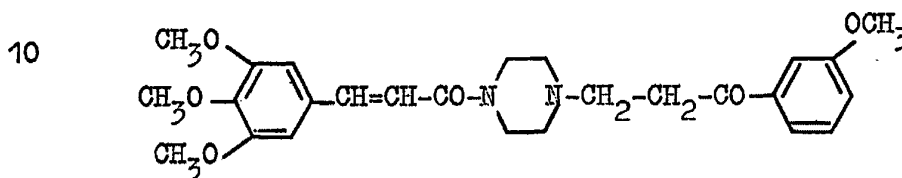
20 Compuestos de partida de la fórmula V, en donde Z significa un grupo de la fórmula OR', SR' o -O-SO<sub>3</sub>H, pueden obtenerse por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula V, en donde X es un átomo de halógeno, por reacción con correspondientes compuestos de la fórmula R'OH o R'SH (en forma de derivados metálicos) o sulfatos primarios. Compuestos de partida de 25 7.12.73.



la fórmula V, en donde Z es el grupo -OCO-R", pueden ob-  
 tenerse por ejemplo a partir de las sales de metal alcali-  
 lino de un compuesto de la fórmula V, en donde Z es el  
 grupo hidroxilo, haciendo reaccionar estas sales con com-  
 puestos de la fórmula Hal-CO-R" (Hal es cloro o bromo).

Ejemplo 1

N-(3,4,5-trimetoxi-cinamoil)-N'-[1-(3-meto-  
 toxi-fenil)-1-oxo-propil-(3)]-piperazina



A una suspensión de 10 g (31 milimoles) de diclorhidra-  
 to de β-piperazino-3-metoxi-propiofenona en 150 ml de  
 acetona, tras añadirse 9,5 g (94 milimoles) de trieti-  
 lamina, se añade gota a gota con agitación a la tempe-  
 ratura ambiente una solución de 8 g (31 milimoles) de  
 cloruro de 3,4,5-trimetoxi-cinamoilo. A continuación se  
 calienta a reflujo durante 30 minutos, se filtra, el di-  
 solvente se separa por destilación, el residuo se trata  
 con 100 ml de acetato de etilo, se filtra, y el disol-  
 vente se separa nuevamente por destilación. La base re-  
 manente en forma de jarabe es disuelta en 100 ml de iso-  
 propanol y es acidificada con HCl isopropanólico, pre-

7.12.73.



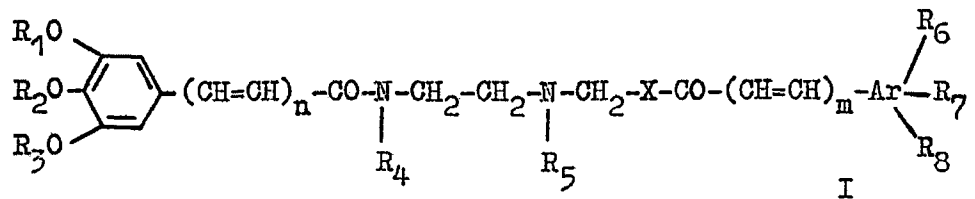
citando el clorhidrato de la sustancia del título.  
Este es lavado con isopropanol y recristalizado en metanol. Rendimiento: 8,5 g. P. de f. 185-186°C.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 7 de Diciembre de 1972, bajo el Nº A 10 443/72, V/12e<sub>3</sub>, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

10 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:

15 1a.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



7.12.73.



en que los radicales  $R_1$  a  $R_3$  son iguales o diferentes y significan grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo ser uno de los radicales  $R_1$  hasta  $R_3$  también un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico alifático con 2 a 4 átomos de carbono,  $R_4$  y  $R_5$  significan hidrógeno o grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, que también pueden formar conjuntamente a través de los dos átomos de N un anillo saturado de seis o siete miembros,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos amino, grupos ciano, grupos carboxi, grupos carbaloxi con 1 a 6 átomos de carbono, grupos acilamino o aciloxi alifáticos, saturados o insaturados, con 1 a 6 átomos de carbono, grupos benzoxi, benzamino, cinamoiloxi, cinamoilamino, así como grupos benzoxi, benzamino, cinamoiloxi, cinamoilamino sustituidos con átomos de halógeno, grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo metiléndioxi o grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar sustituidos estos grupos alcoxi también con radicales dialcoholamino con grupos alcohilo saturados o insaturados con 1 a 6 átomos de carbono, o con un radical homopiperidino, piperidino, morfolino y/o un grupo hidroxilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, X es

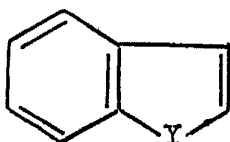
25  
7.12.73.



un grupo metileno o imino, que en cada caso puede estar sustituido también con grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, los índices m y n tienen el valor 1 ó 0 y Ar es un anillo aromático de cinco o seis miembros mono cíclico sustituido eventualmente con los radicales R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, de la fórmula

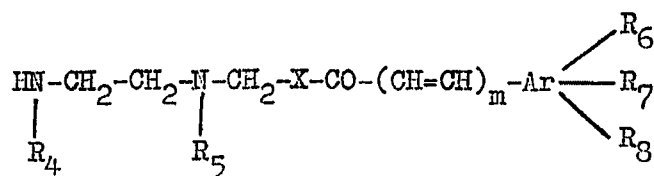


en donde Y = O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH=N o CH = CH, pudiendo estar presente en el anillo, en el caso de un anillo de 5 miembros, también un segundo átomo de nitrógeno, o Ar es un sistema de anillo bicíclico aromático eventualmente sustituido con los radicales R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, de la fórmula



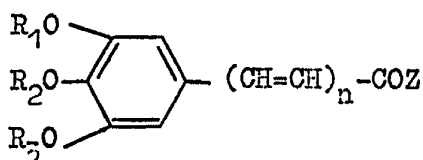
en que Y tiene los significados arriba citados y el anillo de 5 miembros puede contener asimismo también un segundo átomo de nitrógeno, de sus sales y compuestos cuaternarios, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

46  
7.12.73.



IV

con un compuesto de la fórmula general



V

5

10

15

17

7.12.73.

en que Z significa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, el grupo  $-\text{N}\equiv\text{N}$  o un grupo de la fórmula  $-\text{OR}'$ ,  $\text{SR}'$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$  o  $-\text{OCOR}''$ , significando  $\text{R}'$  un radical alcohilo, un radical fenilo, un radical fenilo sustituido, un radical cianometilo o un radical carboximetilo y significando  $\text{R}''$  un radical alcohilo, alcoxi, fenoxi, carbobenzoxi, un radical 3,4,5-trialcoxifenilo o un radical 3,4,5-trialcoxycinamilo, y eventualmente en los compuestos obtenidos se reduce un grupo nitro presente y/o grupos oxo eventualmente presentes así como grupos amino primarios eventualmente presentes son acilados y eventualmente los compuestos obtenidos son transformados en sus sales por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las sustancias de partida utilizadas contienen grupos protectores, y estos grupos



protectores son separados de nuevo eventualmente durante la reacción o después de ella.

3a.- Procedimiento según la reivindicación

1a, caracterizado porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son en cada caso  
5 grupos metilo,  $R_4$  y  $R_5$  forman con la porción de molécula  
la  $-N-CH_2-CH_2-N-$  el anillo piperazino u homopiperazino,  
los radicales  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son iguales o diferentes y  
significan hidrógeno, grupos alcoxi con 1 a 3 átomos de  
10 carbono, grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono,  
átomos de halógeno, especialmente cloro o flúor, grupos  
nitro, grupos acilamino alifáticos con 2 a 6 átomos de  
carbono, grupos alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, que  
en posición  $\vee$  están sustituidos con un grupo piperidi-  
15 no o con un grupo dialcoholamino saturado con 2 a 6 áto-  
mos de carbono o con un grupo dialilamino, pudiendo es-  
tar presente como segundo sustituyente además también  
un grupo hidroxilo, o significando dos de los radicales  
 $R_6$  hasta  $R_8$  también un grupo metiléndioxi, X es un gru-  
po metileno o un grupo imino, los índices m y n tienen  
20 los valores 0 ó 1 y Ar representa un radical fenilo,  
naftilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, indoli-  
lo, benzotienilo o cumaronilo, que está unido con el  
resto de la porción de molécula por un enlace C-C y  
efectuándose esta unión, en el caso del radical indoli-  
25 lo, benzotienilo o cumaronilo, a través del anillo de 5

7.12.73.



miembros.

5 4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son en cada caso grupos metilo,  $R_4$  y  $R_5$  forman con la porción de molécula  $N-CH_2-CH_2-N-$  el anillo piperazino u homopiperazino,  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno y  $R_8$  es hidrógeno, un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de carbono, cloro, flúor, bromo, un grupo nitro, un grupo acilamino alifático con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, que en posición  $\omega$  está sustituido con un grupo piperidino o con un grupo dialcoholamino saturado con 2 a 6 átomos de carbono o con un grupo dialilamino, pudiendo estar presente adicionalmente también un grupo hidroxilo como segundo sustituyente, X es un grupo metileno o un grupo imino, los índices m y n tienen los valores 0 ó 1 y Ar representa un radical fenilo, naftilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, indolilo, benzotienilo o cumaronilo, que está unido con el resto de la porción de molécula por un enlace C-C y efectuándose esta unión, en el caso del radical indolilo, benzotienilo y cumaronilo, a través del anillo de 5 miembros.

10

15

20

25 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son en cada

7.12.73.



caso grupos metilo,  $R_4$  y  $R_5$  forman con la porción de molécula  $-N-CH_2-CH_2-N-$  el anillo piperazino u homopiperazino, los radicales  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son grupos alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo ser uno de estos radicales también hidrógeno o  $R_6$  es hidrógeno y  $R_7$  así como  $R_8$  forman conjuntamente un grupo metilendioxi, X es un grupo metileno o un grupo imino, los índices m y n tienen los valores 0 ó 1 y Ar representa un radical fenilo, naftilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, indolilo, benzotienilo o cumaronilo, que está unido con el resto de la porción de molécula por un enlace C-C y efectuándose esta unión, en el caso del radical indolilo, benzotienilo y cumaronilo, a través del anillo de 5 miembros.

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son en cada caso grupos metilo,  $R_4$  y  $R_5$  forman con la porción de molécula  $-N-CH_2-CH_2-N-$  el anillo piperazino u homopiperazino, los radicales  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son grupos metilo, pudiendo ser uno o dos de estos radicales también hidrógeno, X es un grupo metileno o un grupo imino, los índices m y n tienen los valores 0 ó 1 y Ar representa un radical fenilo, naftilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, indolilo, benzotienilo o cumaronilo, que está unido con el resto de la porción de molécula por un enlace C-C y

7.12.73.



efectuándose esta unión, en el caso del radical indoli  
lo, benzotienilo y cumaronilo, a través del anillo de  
5 miembros.

5

7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de  
nuevas trialcoxiaroildiaminas.

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

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

Madrid,

10.12.75  
P. A. *Alberto de Elzaburu*  
*Alta*

G.D.S.  
7.12.75.