

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	439.787	
	17 JUL. 1975	

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES: ③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
CI-1493	19 Julio 1974	Hungría

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	- - -

④④ TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos"

④① SOLICITANTE (S)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-5 Tó-utca, Budapest IV., Hungría

④② INVENTOR (ES)
Kálmán Harsányi, László Szekeres, Pál Kiss, Gyula Papp, Dezső Korbonits y Gergely Héja

④③ TITULAR (ES)

④④ REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

13 636-77 To/gk
EX-HU-III

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

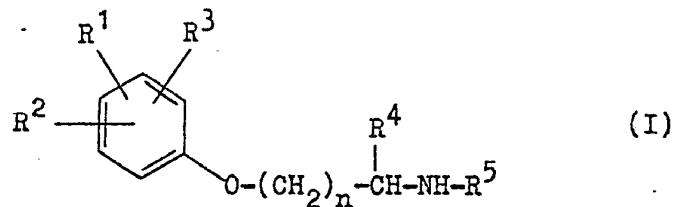
por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINQIN GYÓGYSZER ÉS
 VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, do-
 miciliada en 1-5 Tó-utca., Budapest IV., Hungría, por "Pro-
 cedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos",
 con prioridad de la solicitud húngara CI-1493 de fecha 19
 julio 1974. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos éteres básicos
 y composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a
 un procedimiento para la preparación de los mismos, que es
 5. el aspecto reivindicado de la invención. - - - - -

Los nuevos éteres básicos según la invención co-
 rresponden a la fórmula general (I), - - - - -



donde - - - - -

5. R^1 representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, nitro, C-acilo, carboxi, carboxi esterificado, amino o acilamino o un grupo de la fórmula general $-O-(CH_2)_n-\underset{\substack{| \\ R^4}}{CH}-NH-R^5$, - - - - -

donde R^4 y R^5 tienen los significados dados más abajo, -

10. R^2 y R^3 significan cada uno hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi, o cuando R^2 y R^3 están unidos al anillo bencénico en la posición orto, pueden formar junto con los átomos de carbono adyacentes un anillo aromático, o sea, R^2 y R^3 representan conjuntamente un grupo de la fórmula $-(CH)_4-$, - - -

R^4 significa hidrógeno o alquilo, - - - - -

15. R^5 significa un grupo alquilo alfa-ramificado, un grupo cicloalquilo o un grupo aralquilo, donde la parte arilo puede tener facultativamente un sustituyente alquilo, alcoxi o carboxi esterificado, y/o el grupo alquileno unido al átomo de nitrógeno puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tiene facultativamente un sustituyente hidroxilo, - - - - -

20.

con la condición de que cuando R^2 y R^3 signifiquen cada uno hidrógeno y R^1 signifique alcoxi, el grupo R^1 puede

estar unido al anillo bencénico únicamente en la posición para con respecto al grupo éter básico, y - - - - -

n es igual a 1, 2 ó 3. - - - - -

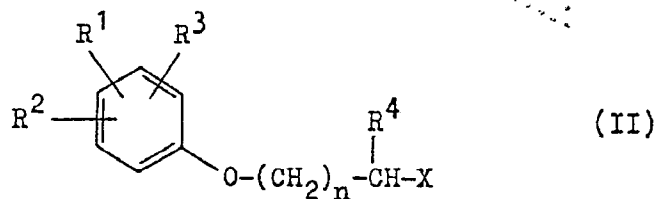
5. Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) son de carácter básico y forman sales de adición ácida con distintos ácidos orgánicos o minerales. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los nuevos compuestos que tienen la fórmula general (I) también están cubiertos por el alcance de las reivindicaciones. - - - - -

10. Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) pueden ser preparados según la invención como sigue: - - -

se hace reaccionar una amina de la fórmula general (III), -



donde R^5 tiene los mismos significados que los indicados anteriormente, con un compuesto de la fórmula general (II), -



15. donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y n tienen cada uno los mismos significados que los indicados anteriormente, y X es un grupo de salida preferentemente un átomo de halógeno o un grupo tosi

loxi. - - - - -

Si se desea, los compuestos de la fórmula general (I) obtenidos de esta manera pueden convertirse en sus sales, o las sales pueden convertirse en las respectivas bases libres. - - - - -

5.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I), así como las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden convertirse en composiciones farmacéuticas de una manera conocida "per se", utilizando vehículos, diluyentes y/o agentes auxiliares farmacéuticos convencionales. - - - - -

10.

Los nuevos compuestos según la invención poseen, entre otras propiedades, efectos antiarrítmicos, o sea, suspenden la arritmia inducida por estrofantina, aumentan el valor de umbral de la fibrilación eléctrica y disminuyen la frecuencia motor espontánea y máxima, la excitabilidad de los músculos cardíacos y la velocidad de conducción de impulsos. - - - - -

15.

Se describen éteres básicos de estructura similar a los compuestos según la invención en las patentes británicas nos. 879.342 y 884.663. Estas referencias corresponden a orto- y meta-alcoxi-feniléteres. - - - - -

20.

Según un método particularmente preferido los nue

vos compuestos de la fórmula general (I) se preparan haciendo reaccionar una amina de la fórmula general (III) con un haluro de la fórmula general (II) (X = halógeno), dado que en este caso la reacción es la más inambigua y se requiere el menor número de etapas de reacción. - - - - -

5.

Las sales de los nuevos compuestos de la fórmula general (I) pueden formarse con ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, etc., o con ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos láctico, maleico, cítrico, tartárico, etc. - - - - -

10.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden convertirse en composiciones farmacéuticas primariamente para administración oral o parenteral por métodos conocidos "per se", utilizando vehículos, diluyentes y/o agentes auxiliares convencionales, tales como disolventes, diluyentes sólidos, diluyentes líquidos, emulsionantes, lubricantes, vehículos sólidos o líquidos, estabilizantes, etc. - - - - -

15.

Según las condiciones de la reacción, se obtiene el producto final bien como base libre, o bien en forma de su sal. - - - - -

20.

Se han investigado los efectos antiarrítmicos de los compuestos relacionados en las Tablas 1 y 2 por medio de las siguientes pruebas: - - - - -

1) Investigación de los efectos ejercidos sobre las características electrofisiológicas (formación de estímulos, excitabilidad, conducción de impulsos y período refractario), de la aurícula derecha e izquierda y músculo papilar aislados del conejo

- 5.
- Se utilizaron en las pruebas las aurículas derecha e izquierda aisladas de conejos con peso de 1.000 a 1.500 gramos, así como uno de los músculos papilares del ventrículo derecho. Se administraron por vía intravenosa
10. 200 a 300 UI de heparina a los animales, después de lo cual se sacrificaron los animales por decapitación, se aislaron sus corazones y se prepararon tanto las aurículas como el músculo papilar por separado en soluciones nutritivas oxigenadas mantenidas a 30 a 32°C. Se colocaron los preparados
15. horizontalmente en un recipiente rodeado de una camisa de agua para la calefacción, y se introdujo en el recipiente una solución de Locke modificada (composición: Na: 140 mg, K: 5,63 mg, Ca: 2,17 mg, glucosa: 11 mg, HCO₃: 25 mg, Cl: 125 mg/total: 309 mg/, pH = 7,4). Se introdujo oxígeno gaseoso con un 5% de dióxido de carbono continuamente en la
20. solución y se mantuvo la temperatura del baño a 32°C. Se investigó la frecuencia de la acción espontánea de la aurícula derecha con un electrodo bipolar de platino colocado sobre la superficie del órgano, a fin de medir los potenciales de acción extracelular. Se exhibieron los impulsos
25. sobre la pantalla de un osciloscopio, y se contó la frecuencia

- de los potenciales de acción. Se excitó artificialmente la aurícula izquierda por estímulos eléctricos generados por un estimulador de onda cuadrada y conducidos al órgano a través de un electrodo bipolar de platino colocado sobre la superficie del preparado. La frecuencia del estímulo excitante era aproximadamente de un 20% más elevada que la frecuencia de las contracciones espontáneas. La intensidad de los estímulos era de cinco veces el valor de umbral y la duración del estímulo era de 1 microsegundo. Para medir la conducción de los impulsos, se midieron también los potenciales de acción extracelular de la aurícula izquierda con un electrodo bipolar de platino colocado sobre la superficie del órgano a una distancia de 1 cm del electrodo excitante, exhibiendo las señales eléctricas en la pantalla del osciloscopio. Se indica la velocidad de conducción de impulsos por el tiempo transcurrido entre la señal del estímulo excitante y la aparición del potencial de acción en el osciloscopio.
- 5.
- 10.
- 15.

- Utilizando el par de electrodos excitantes y variando los parámetros del estímulo, también se determinaron el umbral de estímulo eléctrico (o sea, la intensidad mínima de corriente requerida para accionar la aurícula artificialmente) y la frecuencia excitante máxima (o sea, la frecuencia máxima en que la aurícula todavía produce contracciones rítmicas). El valor de umbral de estímulo eléctrico da información sobre la excitabilidad de la aurícula, mientras que la frecuencia excitante máxima es característica
- 20.
- 25.

del período refractario. Un aumento del umbral de estímulo eléctrico indica que la excitabilidad del miocardio disminuye, mientras que una reducción de la frecuencia excitante máxima indica la prolongación del período refractario. - -

5. Se estimularon los preparados del músculo papilar por impulsos eléctricos con una frecuencia de 100/minuto, y en todo lo demás de la misma manera que se describe con respecto a la aurícula izquierda. No se examinó el efecto ejercido sobre la conducción de impulsos en el caso del músculo papilar, mientras que se examinaron los demás efectos de los agentes activos implicados de la misma manera que en el caso de la aurícula izquierda. - - - - -
- 10.

2) Efectos sobre el umbral de fibrilación auricular y ventricular, examinados con respecto al corazón del

15. gato:

Se realizaron las pruebas según se describe en Brit. J. Pharmacol. 17, 167 (1961). - - - - -

20. Según este método, se determinó la intensidad mínima de la corriente que ya causa fibrilación (o sea, la intensidad de corriente de umbral), y a continuación se comprobó si y hasta que grado el compuesto en cuestión pudo afectar (aumentar) la intensidad de corriente de umbral. Puede medirse el umbral de fibrilación muy exactamente en la pantalla de un osciloscopio calibrado a este efecto. Se rea

- lizaron las pruebas como siguen. Se narcotizaron los gatos con una mezcla de cloralosa y uretano (60 y 300 mg/kg i.p., respectivamente), y se les practicó a los animales narcotizados la respiración artificial, se abrió el tórax longitudinalmente, se practicó un pequeño corte en el pericardio, y se fijaron electrodos de plata por suturas sobre la superficie ventral del ventrículo derecho. Se estimuló el ventrículo por impulsos cuadrados, de 1 microsegundo de duración y 20 Hz de frecuencia. Se aumentó gradualmente la fuerza de los estímulos hasta que se produjo la fibrilación ventricular. Puede detectarse muy exactamente la presencia de fibrilación ventricular por la investigación directa del corazón, a base de la curva de tensión, o del electrocardiograma exhibido en la pantalla del osciloscopio. Se inyectaron los compuestos bajo examen en la vena femoral de los animales de experimentación. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

3) Examen de los efectos de anestesia local (determinación de la actividad estabilizadora de membrana sobre la acción del nervus ischiadicus de la rana)

- 20.
- 25.
- La mayoría de los agentes antiarrítmicos poseen también unos efectos estabilizantes de membrana y de anestesia local, respectivamente. Por esta razón, se examinaron también los efectos de anestesia local de cierto número de los compuestos según la invención. Se realizaron los exámenes sobre el nervus ischiadicus aislado de la rana. Se deca

- pitaron las ranas, se aisló un tramo largo del nervus ischia-
dicus, a continuación se colocó el órgano aislado en un re-
cipiente de plexiglás que contenía solución de Ringer. El
recipiente consistió en tres cámaras; se colocó la solución
de Ringer en la cámara central básica, mientras que se colo-
caron pares de electrodos de platino en las dos cámaras ex-
teriores. Se estimuló el nervio por uno de los pares de
electrodos y se observó la respuesta por medio del otro par.
Se realizó el estímulo por un estimulador biológico, con sa-
cudidas eléctricas supramáximas (duración: 1 microsegundo,
frecuencia: 1 Hz). Los potenciales de acción formados al
producirse las sacudidas eléctricas fueron exhibidos en un
osciloscopio DISA Universal. Los agentes anestésicos loca-
les disminuyeron la altura del potencial de acción que po-
dría detectarse bien por lectura directa bien por registro
fotográfico. En cada caso, se tuvieron en cuenta los poten-
ciales de acción de las fibras con conducciones máximas (fi-
bras "A"). Se disolvieron los compuestos bajo examen en la
solución de Ringer, con una composición de NaCl: 7,0 g/l,
CLK: 0,14 g/l, NaHCO₃: 0,2 g/l, solución de CaCl₂ al 20%:
0,6 ml/l. Para mantener el pH a 7,4, se añadieron a la solu-
ción 10 ml de neutralizador tris-sigma. Se pasaron las solu-
ciones de los compuestos bajo examen y lidocaina (substan-
cia de referencia) respectivamente, a concentraciones dife-
rentes a través de la cámara central del recipiente durante
30 minutos; durante este período la parte central del ner-
vio estaba en contacto directo con la solución de Ringer que

contenía la substancia ensayada. Después de 30 minutos, se pasó solución de Ringer pura (libre de agente activo) a través del recipiente durante al menos 120 minutos, o hasta que la altura original del potencial de acción volviera a aparecer, respectivamente. Se ensayaron los compuestos según concentraciones crecientes, y se construyó una curva de dosis-actividad a partir de los valores medios obtenidos para las concentraciones individuales. Se determinaron las actividades relativas a base de la curva. - - - - -

5.

10.

Pueden resumirse los resultados de los ensayos arriba citados como sigue: - - - - -

A) Compuestos que aumentan el umbral de fibrilación eléctrica de la musculatura auricular del corazón del gato: - - - - -

15.

El compuesto 3 de la Tabla 2 causa un aumento del 43% a una dosis de 2 mg/kg, el compuesto 5 de la Tabla 2 causa un aumento del 50% a una dosis de 2 mg/kg, el compuesto 9 de la Tabla 2 causa un aumento del 50% a una dosis de 2 mg/kg, el compuesto 10 de la Tabla 2 causa un aumento del

20.

50% a una dosis de 2 mg/kg, mientras que la lidocaina, utilizada como substancia de referencia, causa un aumento del 90% sólo a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg. - - - - -

B) Los compuestos que aumentan el umbral de fibrilación eléctrica de la musculatura ventricular del corazón

del gato: -----

5. El compuesto 5 de la Tabla 2 causa un aumento del 66% que dura durante 53 minutos a una dosis de 1 mg/kg, el compuesto 19 de la Tabla 2 causa un aumento de un máximo del 89% que dura durante 27 minutos a una dosis de 2 mg/kg, mientras que una dosis similar de lidocaina causa un aumento de tan sólo el 19%. -----

10. El compuesto 5 de la Tabla 2 es casi nueve veces más activo, mientras que el compuesto 10 de la Tabla 2 y el compuesto preparado según el Ejemplo 3 son aproximadamente 3,5 veces más activos que la lidocaina. Teniendo en cuenta también los índices terapéuticos de estos compuestos, resulta que el compuesto 5 de la Tabla 2 es 12,5 veces y el compuesto preparado según el Ejemplo 3 aproximadamente 9 veces más favorable que la lidocaina. Con respecto a los efectos ventriculares, el compuesto 5 de la Tabla 2 es 5,4 veces más activo que la lidocaina. -----

15. El compuesto 5 de la Tabla 2 es casi nueve veces más activo, mientras que el compuesto 10 de la Tabla 2 y el compuesto preparado según el Ejemplo 3 son aproximadamente 3,5 veces más activos que la lidocaina. Teniendo en cuenta también los índices terapéuticos de estos compuestos, resulta que el compuesto 5 de la Tabla 2 es 12,5 veces y el compuesto preparado según el Ejemplo 3 aproximadamente 9 veces más favorable que la lidocaina. Con respecto a los efectos ventriculares, el compuesto 5 de la Tabla 2 es 5,4 veces más activo que la lidocaina. -----

20. El compuesto 19 de la Tabla 2 tiene un destacado efecto antiarrítmico ventricular, su actividad es casi 8 veces más elevada que la de la lidocaina. Una comparación de los índices terapéuticos ilustra que el compuesto 19 de la Tabla 2 es más de 8 veces y el compuesto 5 de la Tabla 2 cinco veces mejor que la lidocaina. -----

El análisis de los resultados de la prueba elec-

5. trofisiológica revela que algunos compuestos de la fórmula general (I) son más potentes que la lidocaina también cuando se examinan sobre el músculo papilar y sobre la musculatura de la aurícula izquierda. El efecto del compuesto 3 de la Tabla 2 ejercido sobre el músculo papilar es 2,4 veces más elevado que el efecto de la lidocaina. - - - - -

10. Una comparación de los índices terapéuticos de los compuestos en cuestión y de la lidocaina con respecto al umbral de excitabilidad eléctrica de la musculatura cardíaca y la frecuencia excitante máxima indican que sobre el músculo papilar, el compuesto 3 de la Tabla 2 es superior, mientras que sobre la aurícula izquierda, el compuesto 17 de la Tabla 1 es superior a la lidocaina. Referente a los valores de umbral eléctricos, el compuesto 17 de la Tabla 1
15. y el compuesto 12 de la Tabla 2 ejercen efectos sobre el músculo papilar, mientras que el compuesto 3 de la Tabla 2 es superior a la lidocaina en la actividad ejercida sobre la aurícula izquierda. - - - - -

20. Se examinaron los efectos de anestesia local y estabilización de membrana de los compuestos según la invención sobre el potencial de acción del nervus ischiadicus de la rana. Ninguno de los compuestos según la invención alcanzó el efecto de anestesia local de la lidocaina. Por consiguiente, el efecto de anestesia local no desarrolla un papel
25. significativo en las actividades antiarrítmicas de los

compuestos según la invención. Los índices terapéuticos de los compuestos según la invención con respecto a los efectos de anestesia local eran menos favorables que los de la lidocaina. - - - - -

5. Se explica la invención con detalle con la ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

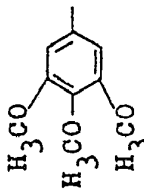
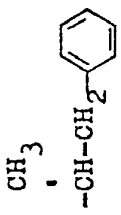
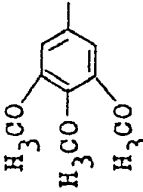
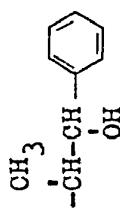
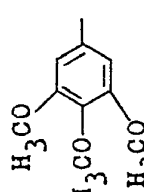

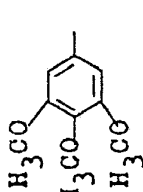
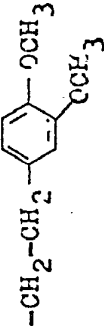
10. Se hierve con reflujo durante 3 horas una solución de 6,13 g (0,02 mol) de tosilato de 4-metoxifenoxietanol y 3,97 g (0,04 mol) de ciclohexilamina en 60 ml de butanol. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con 100 ml de agua, y se extrae la mezcla con 150 ml de cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 25 ml de acetato etílico y se ajusta la solución a pH = 3 con ácido clorhídrico en acetato etílico. Se filtra el precipitado separado. Se obtienen 3,65 g de clorhidrato de N-(ciclohexil)-2-(p-metoxifenoxi)-etilamina; p.f. 159-160°C (después de recristalización en acetonitrilo). - - - - -

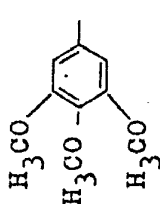
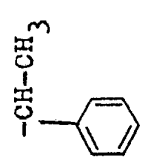
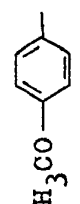

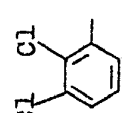

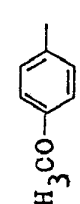
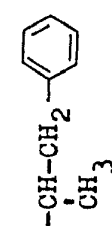
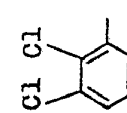
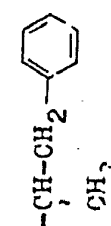
20. Se dan los datos analíticos del producto obtenido en la Tabla 1 bajo el número 6. - - - - -

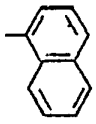

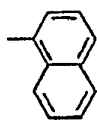
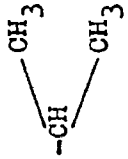



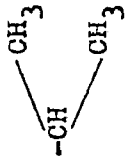

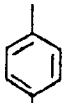

Este procedimiento es aplicable en general para la preparación de los compuestos relacionados en la Tabla I.

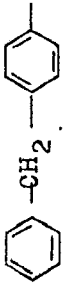
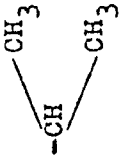


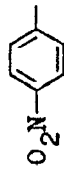





Tabla I

Q₁-O-CH₂-CH₂-NH-Q₂

No.	Q ₁	Q ₂	P.f.°C	Análisis	calculado, % hallado, %
1			154-155	C ₂₀ H ₂₈ NO ₄ Cl M = 381,89 C: 62,89 H: 7,39 N: 3,67 Cl: 9,29 C: 62,75 H: 7,18 N: 3,71 Cl: 9,26	
2			170-171	C ₂₀ H ₂₈ NO ₅ Cl M = 397,89 C: 60,37 H: 7,10 N: 3,55 Cl: 8,98 C: 60,40 H: 6,96 N: 3,52 Cl: 8,90	
3			120-123	C ₁₇ H ₂₈ NO ₄ Cl M = 345,86 C: 59,03 H: 8,16 N: 4,05 Cl: 10,25 C: 58,92 H: 7,92 N: 3,91 Cl: 10,20	
4			178-179	C ₂₁ H ₃₀ NO ₆ Cl M = 427,92 C: 58,94 H: 7,07 N: 3,27 Cl: 8,29 C: 58,88 H: 6,96 N: 3,15 Cl: 8,22	

No.	Q ₁	Q ₂	p.f.ºC	Análisis	calculado, % hallado, %
5	 <chem>COc1cc(OC)cc(OC)c1</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)</chem>	174-176	$C_{19}H_{26}NO_4Cl$ M = 367,87 C: 62,03 H: 7,12 N: 3,81 Cl: 9,64 C: 62,05 H: 7,22 N: 3,9 Cl: 9,75	
6	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>	 <chem>C1CCCCC1</chem>	159-160	$C_{15}H_{24}NO_2Cl$ M = 285,81 C: 63,03 H: 8,46 N: 4,90 Cl: 12,40 C: 63,12 H: 8,50 N: 4,95 Cl: 12,47	
7	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c2ccccc2</chem>	 <chem>C1CCCCC1</chem>	207	$C_{14}H_{20}NOCl_3$ M = 324,68 C: 51,78 H: 6,20 N: 4,31 Cl: 32,76 C: 52,05 H: 6,32 N: 4,27 Cl: 32,80	
8	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>	 <chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	170	$C_{18}H_{24}NO_2Cl$ M = 321,84 C: 67,17 H: 7,51 N: 4,35 Cl: 11,01 C: 67,20 H: 7,61 N: 4,18 Cl: 11,17	
9	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	134-135	$C_{17}H_{20}NOCl_3$ M = 360,71 C: 56,60 H: 5,58 N: 3,88 Cl: 29,48 C: 56,55 H: 5,51 N: 3,76 Cl: 29,24	

No.	Q ₁	Q ₂	P.f.°C	A n á l i s i s	calculado, % hallado, %
10			234-235	C ₁₈ H ₂₃ NOCl M = 304,85 C: 70,91 H: 7,60 N: 4,59 Cl: 11,63 C: 71,05 H: 7,80 N: 4,70 Cl: 11,53	
11			195-196	C ₁₅ H ₂₀ NOCl M = 265,78 C: 67,78 H: 7,61 N: 5,27 Cl: 13,34 C: 67,91 H: 7,61 N: 5,32 Cl: 13,26	
12	CH ₃ CONH- 		260-261	C ₁₆ H ₂₅ N ₂ O ₂ Cl M = 312,84 C: 61,43 H: 8,05 N: 8,95 Cl: 11,33 C: 61,38 H: 8,10 N: 9,12 Cl: 11,45	
13	CH ₃ CONH- 		251-252	C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl M = 272,78 C: 57,23 H: 7,76 N: 10,27 Cl: 12,99 C: 57,22 H: 7,66 N: 10,30 Cl: 12,93	
14	 -CH ₂ - 		158-160	C ₂₁ H ₂₈ NOCl M = 345,90 C: 72,69 H: 8,42 N: 3,08 Cl: 10,22 C: 72,82 H: 8,35 N: 3,17 Cl: 10,35	

No.	Q ₁	Q ₂	P.f.°C	Analisis hallado, %	Analisis calculado, %
15			162-164	C ₁₈ H ₂₄ NOCl M = 305,84 C: 70,68 H: 8,20 N: 4,58 Cl: 11,59 C: 70,75 H: 8,17 N: 4,49 Cl: 11,47	
16			204-205	C ₁₆ H ₂₄ NO ₃ Cl M = 313,82 C: 61,23 H: 7,70 N: 4,46 Cl: 11,29 C: 60,98 H: 7,78 N: 4,55 Cl: 11,18	
17			200-202	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl M = 300,79 C: 55,89 H: 7,37 N: 9,31 Cl: 11,78 C: 55,72 H: 7,27 N: 9,35 Cl: 11,68	
18			162-164	C ₁₆ H ₂₄ NO ₂ Cl M = 297,82 C: 64,52 H: 8,12 N: 4,74 Cl: 11,90 C: 64,61 H: 8,18 N: 4,81 Cl: 12,04	
19			152-154	C ₁₅ H ₂₄ NOCl M = 269,81 C: 66,76 H: 8,96 N: 5,19 Cl: 13,14 C: 66,82 H: 8,73 N: 5,24 Cl: 13,08	

Ejemplo 2

Se hierve bajo reflujo durante 3 horas una solución de 10,92 g (0,03 mol) del tosilato de 1-(p-metoxicarbonilfenil)-propano-3-ol y 10,12 g (0,1 mol) de alfa-feniletilamina en 80 ml de butanol. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en 200 ml de benceno, y se lava la solución con 300 ml de agua. Se seca la fase bencénica sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 20 ml de acetato etílico y se ajusta la solución a pH = 3 con ácido clorhídrico en acetato etílico. Se filtra el precipitado separado y se seca. Se obtienen 7,56 g de clorhidrato de N-(alfa-feniletil)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-propilamina; p.f. 152-153°C (después de recristalización en acetonitrilo). - - - - -

15. Se dan los datos analíticos del producto obtenido en la Tabla 2 bajo el número 7. - - - - -

Este procedimiento es aplicable en general para la preparación de los compuestos relacionados en la Tabla 2.

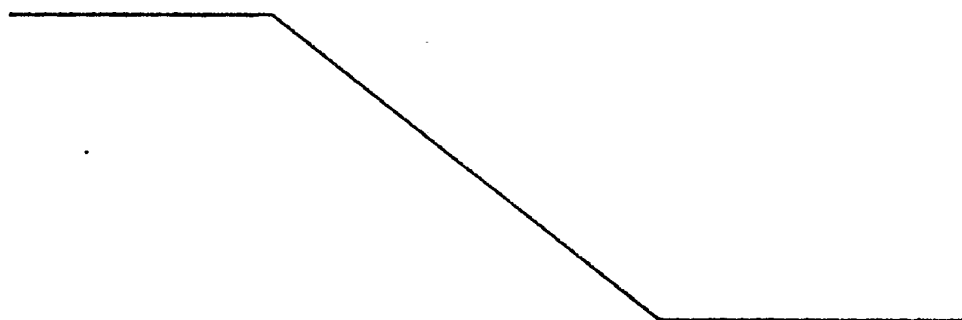
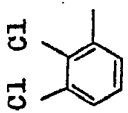
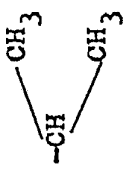
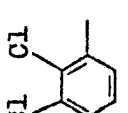

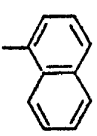
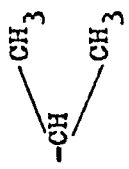
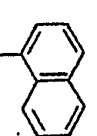



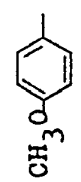
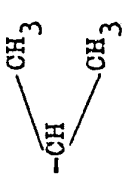
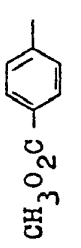
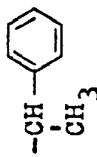
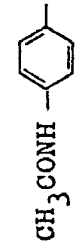
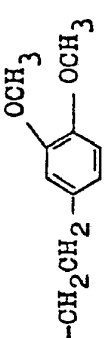
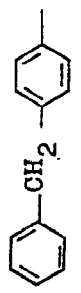

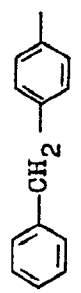
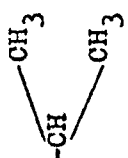


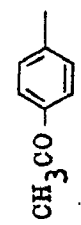



Tabla 2
 $Q_1-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-Q_2$

No.	Q_1	Q_2	P.f.°C	Análisis	calculado, % hallado, %
1			199-200	$C_{12}H_{18}NOCl_3$ M = 298,64 C: 48,25 H: 6,07 N: 4,69 Cl: 35,61 C: 48,37 H: 6,08 N: 4,38 Cl: 35,67	
2			168-170	$C_{15}H_{22}NOCl_3$ M = 338,71 C: 53,86 H: 6,68 N: 3,95 Cl: 31,33 C: 53,91 H: 6,58 N: 4,02 Cl: 31,40	
3			185-186	$C_{16}H_{22}NOCl$ M = 279,81 C: 68,87 H: 7,92 N: 5,00 Cl: 12,67 C: 69,05 H: 7,98 N: 4,97 Cl: 12,58	
4			183-185	$C_{19}H_{26}NOCl$ M = 319,87 C: 71,33 H: 8,19 N: 4,37 Cl: 11,08 C: 71,40 H: 8,26 N: 4,42 Cl: 11,12	

No.	Q ₁	Q ₂	P.f.ºC	Análisis hallado, %	calculado, %
5			169-170	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂ Cl M = 299,84 C: 64,08 H: 8,74 N: 4,67 Cl: 11,82 C: 64,18 H: 8,74 N: 4,73 Cl: 11,75	
6			144-146	C ₁₃ H ₂₂ NOCl M = 259,77 C: 60,10 H: 8,53 N: 5,39 Cl: 13,65 C: 60,13 H: 8,63 N: 5,41 Cl: 13,58	
7			152-153	C ₁₉ H ₁₄ NO ₃ Cl M = 349,85 C: 65,28 H: 6,91 N: 4,00 Cl: 10,13 C: 65,32 H: 6,94 N: 3,97 Cl: 10,22	
8			250-251	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₄ Cl M = 408,92 C: 61,67 H: 7,14 N: 6,85 Cl: 8,67 C: 61,71 H: 7,20 N: 7,04 Cl: 8,74	

No.	Q ₁	Q ₂	P.f.ºC	Análisis hallado, %	calculado, %
9			170-172	C ₂₂ H ₃₀ NOCl M = 359,93 C: 73,40 H: 8,40 N: 3,88 Cl: 9,80 C: 73,45 H: 8,51 N: 4,05 Cl: 9,79	
10			160-162	C ₁₉ H ₂₆ NOCl C: 71,33 H: 8,19 N: 4,37 Cl: 11,08 C: 71,50 H: 8,15 N: 4,35 Cl: 10,90	
11			203-205	C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl M = 314,81 C: 57,22 H: 7,36 N: 8,90 Cl: 11,26 C: 57,28 H: 7,40 N: 8,89 Cl: 11,26	
12			165-167	C ₁₇ H ₂₆ NO ₂ Cl M = 311,85 C: 65,47 H: 8,40 N: 4,49 Cl: 11,37 C: 65,50 H: 8,46 N: 4,42 Cl: 11,41	

Ejemplo 3

- Se hierve con reflujo durante 8 horas una solución de 7,59 g (0,015 mol) del ditosilato de hidroquinona-bis(beta-hidroxiethyléster) y 14,88 g (0,15 mol) de ciclohexilamina en 60 ml de butanol. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en 150 ml de benceno y se lava la fase bencénica en varias porciones con una cantidad total de 200 ml de agua para eliminar el exceso de la amina. Se seca la solución bencénica sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 20 ml de acetato etílico y se ajusta la solución a pH = 3 con ácido clorhídrico en acetato etílico. Se filtra y se seca el precipitado separado. Se obtienen 5,59 g de diclorhidrato de hidroquinona-bis(N-ciclohexilaminoetil)-éter; p.f.: 272-274°C. - - - - -

15. Análisis

Calculado para $C_{22}H_{38}N_2O_2Cl_2$ (M = 433,45):

C: 60,95% H: 8,83% N: 6,45% Cl: 16,35%

Hallado: C: 61,05% H: 8,94% N: 6,38% Cl: 16,41%

Ejemplo 4

20. Se hierve con reflujo durante 8 horas una solución 10,69 g (0,02 mol) de hidroquinona-bis(gamma-hidroxiethyléster) y 39,67 g (0,4 mol) de ciclohexilamina en 60 ml de butanol. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en

- 120 ml de cloroformo y se lava la solución en varias porciones con una cantidad total de 350 ml de agua para eliminar el exceso de la amina. Se seca la solución clorofórmica sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 20 ml de acetato etílico y se ajusta la solución a pH = 3 con ácido clorhídrico en acetato etílico. Se filtra y se seca el precipitado separado. Se obtienen 7,42 g de diclorhidrato de hidroquina-bis(N-cíclohexilaminopropil)-éter; p.f.: 292°C (después de recristalización en etanol absoluto). - -

10. Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{42}N_2O_2Cl_2$ (M = 461,52):

C: 62,45%, H: 9,17%, N: 6,07%, Cl: 15,36%

Hallado: C: 62,39%, H: 9,25%, N: 5,95%, Cl: 15,27%

Ejemplo 5

15. Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 con la diferencia de que se utiliza como sustancia de partida 3,4-dimetiloxifenil-etilamina. Se obtiene el diclorhidrato de hidroquinona-bis(N-3,4-dimetoxi-fenil-etilaminopropil)-éter. - - - - -

20. Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{42}N_2O_2Cl_2$ (M = 625,62):

C: 61,43%, H: 6,84%, N: 4,48%, Cl: 11,34%

Hallado: C: 61,28%, H: 6,95%, N: 4,42%, Cl: 11,35%

Ejemplo 6

Se hierve con reflujo durante 8 horas una solución de 1,98 g (0,005 mol) del tosilato de 1-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-metil-etanol y 1,98 g (0,02 mol) de ciclohexilamina en 50 ml de butanol. A continuación se evapora la solución a presión reducida. Se disuelve el residuo en 100 ml de benceno y se extrae la solución en varias porciones con una cantidad total de 80 ml de agua para eliminar el exceso de la amina. Se seca la solución bencénica sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 5 ml de acetato etílico y se ajusta la solución a pH = 3 con ácido clorhídrico en acetato etílico. Se obtienen 1,32 g de clorhidrato de N-(ciclohexil)-1-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-metil-etilamina) p.f.: 180-182°C. - - - - -

15. Análisis:

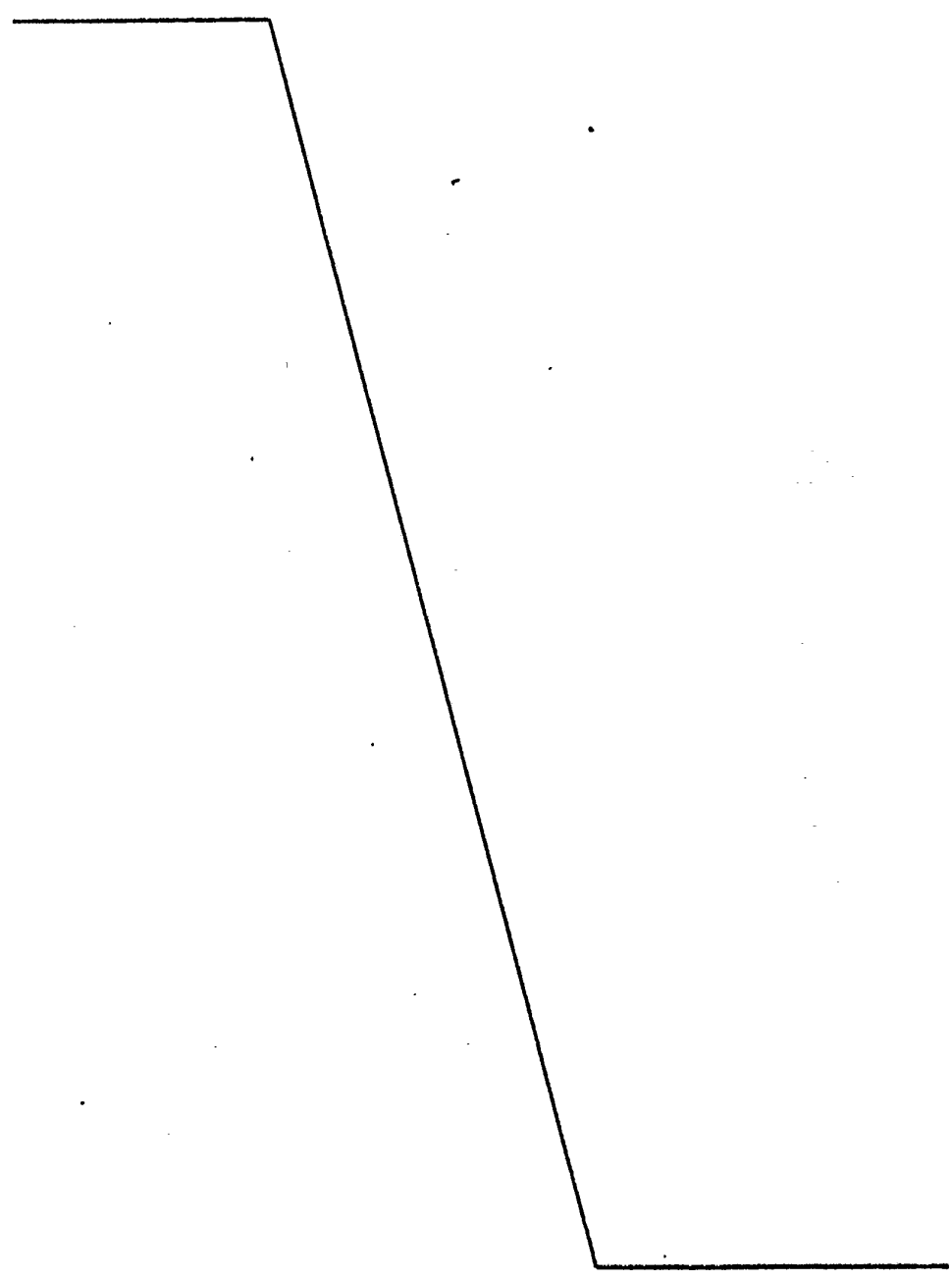
Calculado para $C_{18}H_{29}NOCl$ (M = 358,88):

C: 60,23%, H: 8,14%, N: 3,90%, Cl: 9,88%

Hallado: C: 60,12%, H: 8,07%, N: 3,79%, Cl: 9,76%

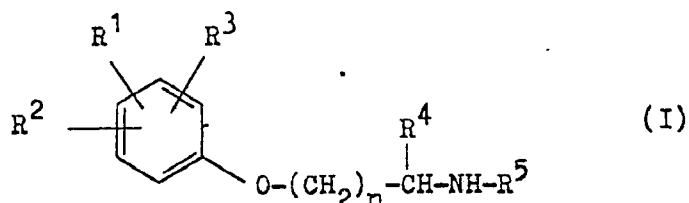
20. Los procedimientos dados a conocer en los Ejemplos 3 a 5 son aplicables en general para la preparación de los derivados de bis-(aminoalcoxi)-benceno. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos, y más particularmente para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general (I), - - - - -



5. donde - - - - -

R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, nitro, C-acilo, carboxi, carboxi esterificado, amino o acilamino o un grupo de la fórmula general $-O-(CH_2)_n-\underset{\substack{| \\ R^4}}{CH}-NH-R^5$, - - - - -

10. donde R⁴ y R⁵ tienen los significados dados más abajo, -

R² y R³ significan cada uno hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi, o cuando R² y R³ están unidos al anillo bencénico en la posición orto, pueden formar junto con los átomos de carbono adyacentes un anillo aromático, o sea, R² y R³ representan conjuntamente un grupo de la fórmula $-(CH)_4-$, - - -

15.

R⁴ significa hidrógeno o alquilo, - - - - -

R^5 significa un grupo alquilo alfa-ramificado, un grupo cicloalquilo o un grupo aralquilo, donde la parte arilo puede tener facultativamente un sustituyente alquilo, alcoxi o carboxi esterificado, y/o el grupo alquileno unido al átomo de nitrógeno puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tiene facultativamente un sustituyente hidroxilo, - - - - -

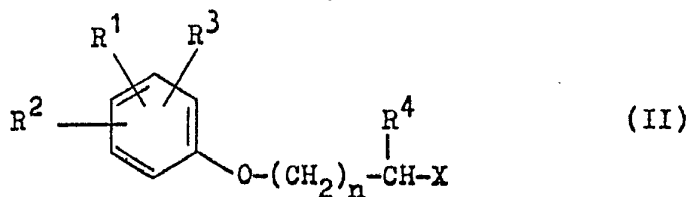
5. con la condición de que cuando R^2 y R^3 signifiquen cada uno hidrógeno y R^1 signifique alcoxi, el grupo R^1 puede estar unido al anillo bencénico únicamente en la posición para con respecto al grupo éter básico, y - - - - -

10. n es igual a 1, 2 ó 3, - - - - -
o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, - - - - -

15. caracterizado porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general (III), - - - - -



donde R^5 tiene los mismos significados que los indicados anteriormente, con un compuesto de la fórmula general (II), -



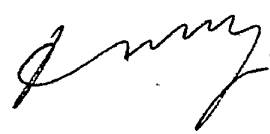
donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y n tienen cada uno los mismos significados que los indicados anteriormente, y X es un grupo de salida preferentemente un átomo de halógeno o un grupo tosi
loxi, - - - - -

5. y, si se desea, el compuesto de la fórmula general (I) obtenido de esta manera se convierte en sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, o se convierte una sal en la respectiva base libre. - - - - -

10. 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETERES BASICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintinueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 17 JUL. 1975
P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.