

29 JUL. 1975

P.- 60.905

KH 328-1 Spa-Div.II

MEMORIA DESCRIPTIVA

Ini. Cl:	CO7C; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

439804

A nombre de AB HASSELE

**CONCEDIDA**

22 OCT. 1976

entidad sueca

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

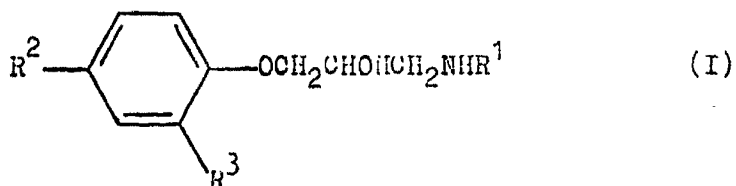
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS"

22.7.75

- 1 -

**POOR  
QUALITY**

La presente invención se refiere a nuevas  
aminas de fórmula I



10

donde R<sup>1</sup> es alcoholo inferior o hidroxialcoholo infe-  
rior, R<sup>2</sup> es alcoxi inferior-alcoholo inferior, alcoholo  
inferior-tioalcoholo inferior, alcoxi inferior-carbonila  
aminoalcoholo inferior o alcoxi inferior-alcoxi inferior,  
15 y R<sup>3</sup> es halógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior,  
alquino inferior, alcoxi inferior-metilo o alcoxi infe-  
rior, y a un procedimiento para prepararlas.

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

El alcoholo inferior R<sup>1</sup> tiene adecuadamente  
hasta 7 átomos de C, y preferiblemente hasta 4 átomos de  
C, y es rectilíneo o está adecuadamente ramificado, es-  
25 pecialmente ramificado en el átomo de C en  $\alpha$ , y es, por

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

El hidroxialcoholo inferior  $R^1$  tiene adecuadamente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4  
5 átomos de C, y es rectilíneo o preferiblemente ramificado, especialmente ramificado en el átomo de carbono en  $\alpha$ , y es, por ejeemplo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hidroxí-2-metil-propilo-2.

El alcoxi inferior-alcoholo inferior  $R^2$  tie  
10 ne 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 ramifica  
15 dos, 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 ejeemplo, alcoholeno inferior ramificado, o pre  
20 feriblemente 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.

25

Como ejemplos de alcoxi inferior-alcoholo

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-tioalcoholo 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.

15 El alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior  $R^2$  tiene en la parte alcoholo inferior de la parte 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

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 átomos de C.

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

5 El alcoxi inferior-metilo R<sup>3</sup> 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.

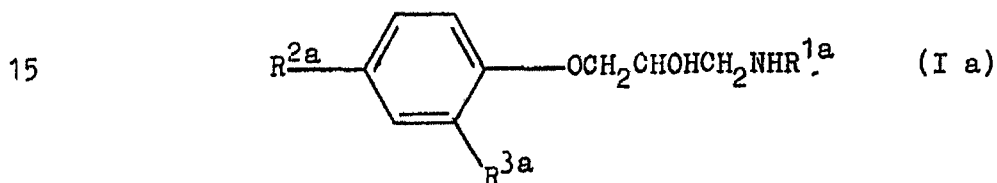
10 El alcoxi inferior R<sup>3</sup> tiene sustancialmente hasta 7 átomos de C, preferiblemente hasta 4 átomos de C, y es, por ejemplo, etoxi, iso- ó n-propoxi, y preferiblemente metoxi.

15 Los nuevos compuestos tienen propiedades farmacológicas valiosas. Así, bloquean a los  $\beta$ -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  $\text{mg}/\text{kg}$ . Así, bloquean a los  $\beta$ -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  $\text{mg}/\text{kg}$  o más. Así, bloquean a los  $\beta$ -receptores cardiacos, lo que se muestra en la determinación de la taquicardia tras adición de 25 0,005  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de sulfato de d/1-isoproterenol a un cora-

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  $\beta$ -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:



20 donde R<sup>1a</sup> 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<sup>2a</sup> es alcoxi inferior-alcoholo inferior que tiene hasta 8 átomos de C, y R<sup>3a</sup> 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-me-

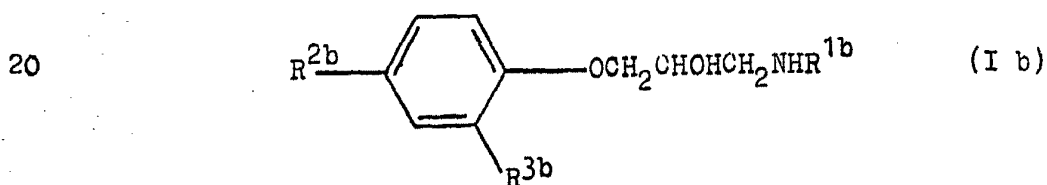
25

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.

5 De los compuestos de fórmula Ia, son especialmente ventajosos aquellos compuestos en los que R<sup>1a</sup> es terc-butilo, o isopropilo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hidroxi-2-metil-propilo-2, R<sup>2a</sup> es 2-metoxietilo ó 3-metoxi-n-propilo, y R<sup>3a</sup> es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

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

15 También son aminas que destacan aquellas según la fórmula Ib:



25 donde R<sup>1b</sup> es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos

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-hidroxipropilo-2,  $R^{2b}$  es metiltioetilo, 2-metiltioetilo, 3-metiltio-n-propilo ó 4-metiltio-n-butilo, y  $R^{3b}$  es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

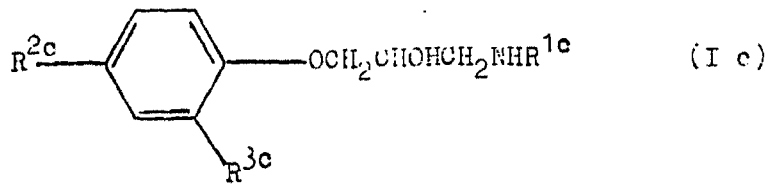
Se mencionarán preferiblemente aquellos compuestos según la fórmula Ib en los que  $R^{1b}$  es terc-butilo o isopropilo,  $R^{2b}$  es 2-metiltioetilo ó 3-metiltio-n-propilo, y  $R^{3b}$  es cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

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

---

25

6-6-73



5

donde  $\text{R}^{1c}$  es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos  
 de C, o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 áto-  
 10 mos de C,  $\text{R}^{2c}$  es alcoxi inferior-carbonilaminoalcohol  
 inferior que tiene hasta 9 átomos de C, y  $\text{R}^{3c}$  es halóge-  
 no, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C,  
 alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de C, alco-  
 xi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de C, alcoxi  
 15 inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, o álqueniloxi  
 inferior que tiene 3 ó 4 átomos de C.

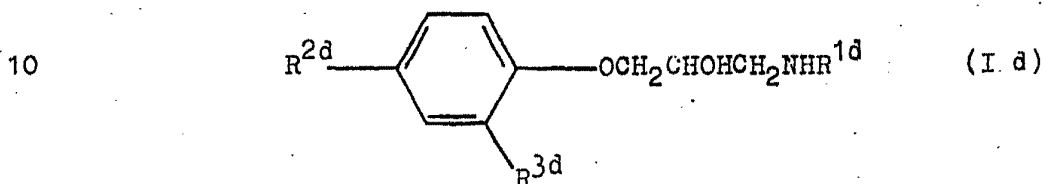
De los compuestos de fórmula Ic son espe-  
 cialmente ventajosos aquellos compuestos en los que  $\text{R}^{1c}$   
 es terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxipropilo-2 ó 1-hi-  
 20 droxi-2-metilpropilo-2,  $\text{R}^{2c}$  es metoxicarbonilaminometi-  
 lo, 2-metoxicarbonilaminoetilo, 3-metoxicarbonilamino-  
 -n-propilo ó 4-metoxicarbonilamino-n-butilo, y  $\text{R}^{3c}$  es  
 cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o ali-  
 loxi.

25

Se mencionarán preferiblemente aquellos

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

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



15 donde R<sup>1d</sup> 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<sup>2d</sup> es alcoxi inferior-alcoxi inferior que tiene hasta 8 átomos de C, y R<sup>3d</sup> es halógeno, alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de C, alquenilo inferior

20 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, alqueniloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

25 De los compuestos de fórmula Id son especialmente ventajosos aquellos compuestos en los que R<sup>1d</sup>

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

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

Se mencionan especialmente los siguientes compuestos:

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

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.

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.

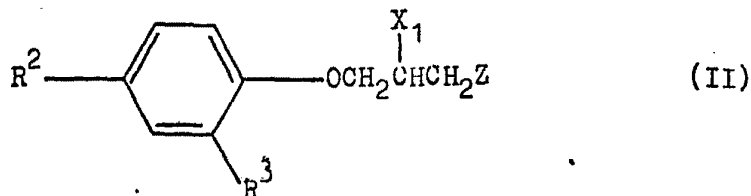
6) 1-(2-bromo-4-(2-metoxicarbonilaminoetil)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

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

- 8) 1- $\alpha$ -alil-4-(3-metoxi-n-propil)-fenoxi-  
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 9) 1- $\alpha$ -cloro-4-(3-metoxi-n-propil)-feno-  
xi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 5 10) 1- $\alpha$ -bromo-4-(3-metoxi-n-propil)-feno-  
xi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 11) 1- $\alpha$ -metoxi-4-(metoximetil)-fenoxi-2-  
-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 12) 1- $\alpha$ -alil-4-(2-metoxietil)-fenoxi-2-  
10 -hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 13) 1- $\alpha$ -n-propil-4-(2-metoxietil)-fenoxi-  
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 14) 1- $\alpha$ -cloro-4-(2-metoxicarbonilaminoe-  
til)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 15 15) 1- $\alpha$ -metoxi-4-(2-metoxicarbonilaminoe-  
til)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 16) 1- $\alpha$ -fluoro-4-(2-metilmercaptoetil)-  
-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 17) 1- $\alpha$ -metoxi-4-(3-metoxi-n-propil)-feno-  
20 xi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.
- 18) 1- $\alpha$ -fluoro-4-(2-metoxietil)-fenoxi-  
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, o
- 19) 1- $\alpha$ -bromo-4-(metoxicarbonilaminome-  
til)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, que blo-  
25 quean a los  $\beta$ -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  $\text{mg}/\text{kg}$ , que bloquean a los  $\beta$ -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  $\text{mg}/\text{kg}$  o más, y que bloquean  
a los  $\beta$ -receptores cardiacos como se muestra en la de-  
10 terminación del antagonismo de la taquicardia tras admi-  
nistración 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:



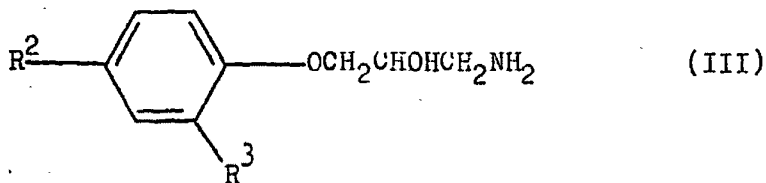
25 donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados antes dados, X es

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  $NH_2-R^1$ , 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, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino tales  
20 como carbonato potásico, y los alcoholatos de metal alcalino tales como metilato sódico, etilato potásico y terc-butilato potásico.

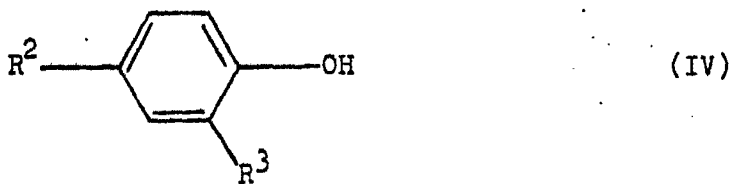
25 Además, se hace reaccionar un compuesto de fórmula III:



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:



donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados dados antes,  
con un compuesto de fórmula V:



10 donde Z, X y R<sup>1</sup> tienen los mismos significados dados antes.

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 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> 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.

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.

10 Los residuos que pueden ser escindidos por hidrólisis son, por ejemplo, residuos acilo que, cuando están presentes, son grupos carboxilo de funcionalidad variada, por ejemplo residuos oxicarbonilo tales como re-  
siduos alcoxicarbonilo, por ejemplo un residuo terc-butoxicarbonilo o un residuo etoxicarbonilo, residuos aral-  
15 coxicarbonilo tales como residuos fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo un residuo carbobenciloxi, resi-  
duos halogenocarbonilo, por ejemplo un residuo clorocar-  
bonilo, y además residuos arilsulfonilo tales como resi-  
duos toluensulfonilo o bromobenzenosulfonilo, y posible-  
mente como residuos alcanóilo inferior halogenados, tal  
como fluorados, tales como residuos formil-, acetil- o  
20 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-

rior o los residuos benzóilo.

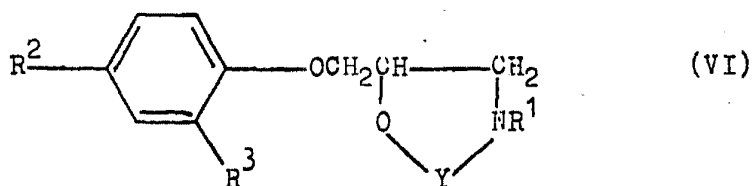
Además de los antes mencionados, también se usan residuos con doble enlace que puedan ser escindidos en el grupo amino por hidrólisis, por ejemplo un residuo alcohilideno o bencilideno, o un grupo fosforilideno, tal como un grupo trifenilfosforilideno, con lo que el átomo de nitrógeno obtiene entonces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



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

6-6-73

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 dialcohilo 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  $\alpha$ -arilalcohilo tal como un residuo bencilo, o un residuo  $\alpha$ -aralcoxycarbonilo tal como un residuo benciloxycarbonilo, 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-halogenoalcoxicarbonilo tales como los residuos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o los residuos 2-yodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, que pueden ser escindidos de manera común, adecuadamente mediante reducción metálica (el llamado hidrógeno naciente). El hidrógeno naciente puede ser obtenido por influencia de metal o aleaciones metálicas, tal como amalgama, sobre compuestos que dan hidrógeno, tales como los ácidos carboxílicos, alcoholes o agua, con lo que se pueden usar especialmente el cinc o aleaciones de cinc junto 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 cromo (II) o acetato de cromo (II).

Un residuo que puede ser escindido por reducción puede ser también un grupo arilsulfonilo tal como un grupo toluensulfonilo, que puede ser escindido de manera común por reducción usando hidrógeno naciente, por ejemplo mediante un metal alcalino, tal como litio o sodio, en amoniaco líquido, y que puede ser escindido adecuadamente de un átomo de nitrógeno. Al efectuar la reducción se ha de tener cuidado de que no se vean influidos otros grupos reductores.

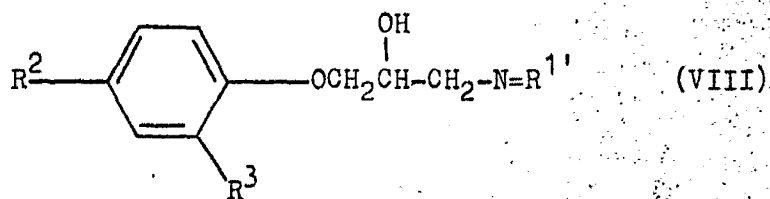
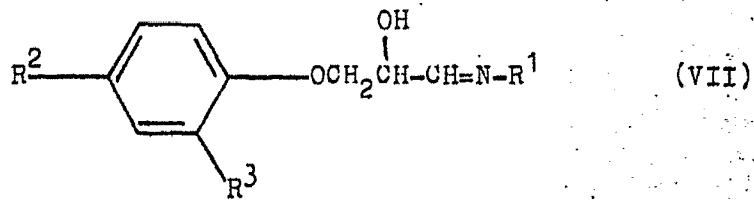
Los residuos que pueden ser escindidos mediante pirólisis, especialmente los residuos que pueden

ser escindidos del átomo de nitrógeno, son en los casos que se presentan grupos carbonilo 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.

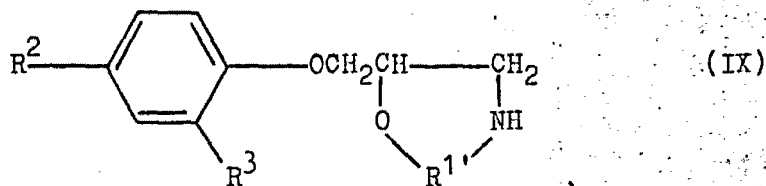
Los residuos que pueden ser escindidos mediante fermentación, especialmente los residuos que pueden ser escindidos del átomo de nitrógeno, son, en casos que se presentan, grupos carbonilo sustituidos, aunque adecuadamente sin sustituir. Son sustituyentes adecuados, por ejemplo, el alcohol inferior o 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:

---



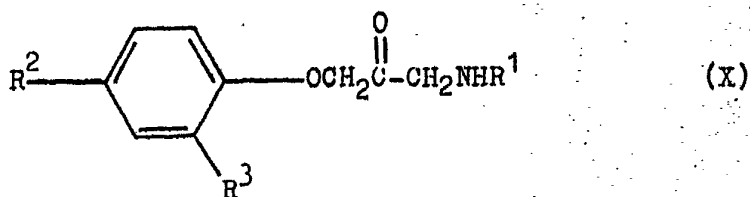
15 o un tautómero cíclico correspondiente a la fórmula VIII,  
de fórmula IX:



25 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el mismo significado antes dado,  
y R<sup>1'</sup>H es igual que R<sup>1</sup>, y con lo que los compuestos de

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-  
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-  
mula X:

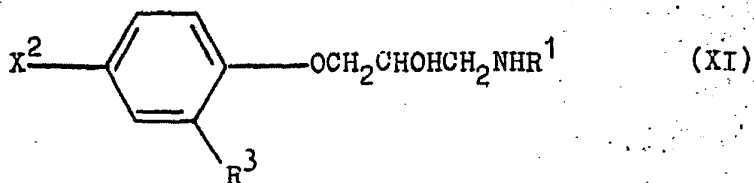


20 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados dados  
antes, puede ser reducido a un grupo hidroxilo. Esta re-  
ducción se efectúa de manera común, especialmente usando  
un hidruro de dos metales ligeros, como se ha mencionado  
antes, o según el "método Neerwein-Pondorf-Verley",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

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

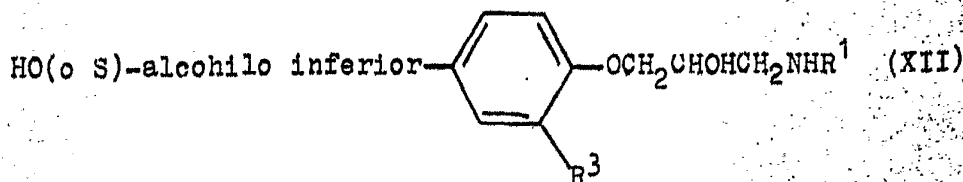
Un residuo  $X^2$  capaz de ser transformado en  $R^2$  es, por ejemplo, un residuo  $X^2$  transformable en residuo alcoxi inferior-alcoholo inferior o alcoholo inferior-tioalcoholo inferior  $R^2$ , tal como un residuo  $Z^1$ -alcoholo inferior. Se puede hacer reaccionar de manera común un compuesto XI que tenga tal residuo  $Z^1$ -alcoholo inferior como  $X^2$ , con un compuesto alcoholo 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

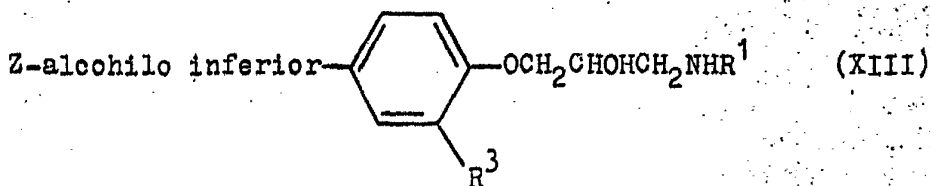
25

5  
10  
15  
20  
25

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



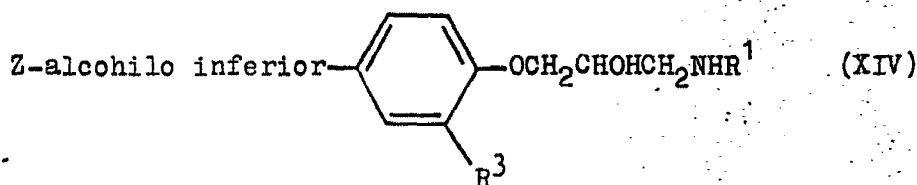
con un compuesto alcoholo inferior-Z, o bien un compuesto de fórmula XIII:



con un compuesto alcoholo inferior-O(S)H, donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 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 NH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>.

Un residuo X<sup>2</sup> transformable en R<sup>2</sup> es, por

ejemplo, un residuo  $X^2$  transformable en un residuo alco-  
 xi 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-carbo-  
 nilamino, donde Z tiene los mismos significados antes da-  
 dos. Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fór-  
 mula XIV:



con un compuesto alcoxi inferior-CO-NH<sub>2</sub>, donde  $R^1$ ,  $R^3$  y  
 Z tienen los significados antes dados. La reacción se efec-  
 túa de manera común, por ejemplo como reacción de un com-  
 puesto de fórmula II con una amina NH<sub>2</sub>- $R^1$ .

20

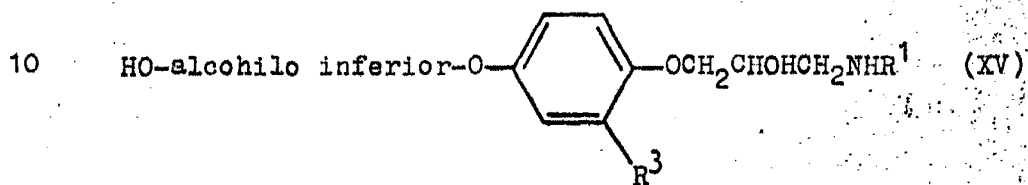
Un residuo  $X^2$  transformable en  $R^2$  es, por  
 ejemplo, un residuo  $X^2$  transformable en un residuo alcoxi  
 inferior-alcoxi inferior  $R^2$ , como un residuo Z<sup>1</sup>-alcoholo  
 inferior-O- ó un grupo hidroxilo.

25

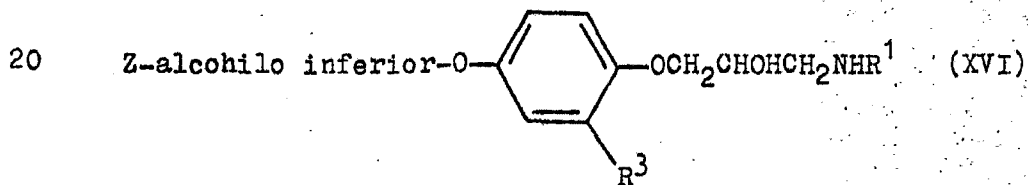
Se puede hacer reaccionar un compuesto XI

que tiene tal residuo  $Z^1$ -alcohilo inferior-O- como  $X^2$ , de manera común, con un compuesto alcohilo inferior- $Z^2$ , donde uno de los residuos  $Z^1$  y  $Z^2$  es hidroxilo, siendo el otro Z, que tiene el mismo significado antes dado.

5 Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV:



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

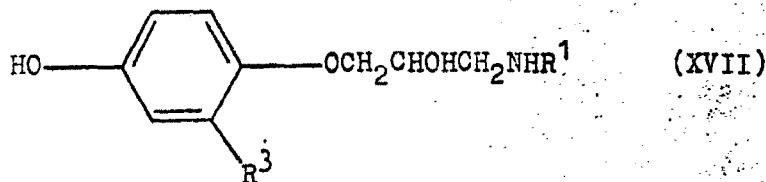


25 con un compuesto alcohilo inferior-OH, donde  $R^1$ ,  $R^3$  y Z

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  $\text{NH}_2\text{-R}^1$ .

5 Se puede hacer reaccionar de manera común un compuesto de fórmula XI, que tiene un grupo hidroxilo como residuo  $\text{X}^2$ , 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:

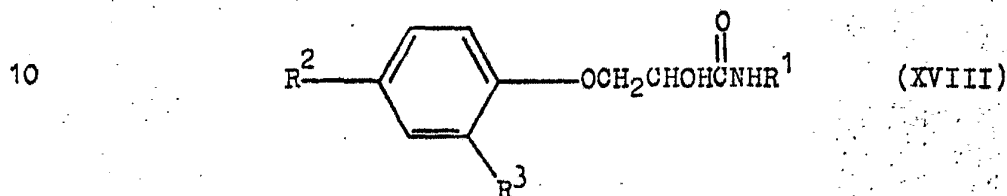


20 con un compuesto alcoxi inferior-alcoholo inferior-Z, donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  y Z tienen los mismos significados antes dados. La reacción se efectúa de manera común, por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina  $\text{NH}_2\text{-R}^1$ .

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

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

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 posible mente 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 tioéter 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, 5 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 10 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 15 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, 20 cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico, ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, entranfílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenoben- 25 cenosulfónicos, toluensulfónico, naftilsulfónico o ácido

sulfanílico; metionina, triptófano, lisina o arginina.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir como agentes de purificación de las bases libres obtenidas, 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 entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, se entenderá por lo que antecede y lo que sigue que, si es posible, las sales correspondientes están incluidas en los compuestos libres.

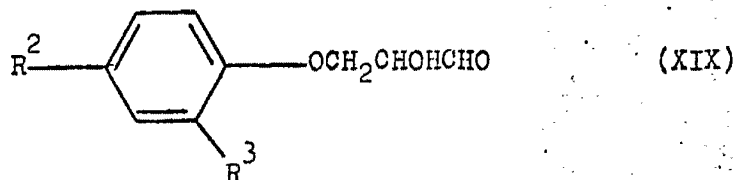
La invención se refiere también a cualquier realización del procedimiento en la que se parta de cualquier compuesto obtenido como compuesto intermedio en cualquier etapa del procedimiento, y se efectúe la etapa de procedimiento que falte, o se interrumpa el procedimiento en cualquier etapa, o en la que se forme un material de partida bajo las condiciones de reacción, o en la que esté presente un componente de la reacción, posiblemente en forma de sal del mismo.

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

---

25

6-6-73



5

donde  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado antes dado,  
 con una amina de fórmula  $H_2N-R^1$ , 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

(mezcla de racemato).

Las mezclas de isómeros (mezclas de racemato) obtenidas, dependiendo de las diferencias físico-químicas de los componentes, pueden ser separadas en ambos racematos puros estereoisómeros (diastereoméricos),  
5 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,  
10 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  
15 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  
20 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  
25 especial de productos finales, y especialmente a los

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 invención 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 aceptable, no tóxica, tal como, por ejemplo, el clorhidrato, lactato, acetato, sulfamato o similares, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, la mención 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 ejemplos. El vehículo puede ser un diluyente sólido, semisólido 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

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-

paración de cápsulas cerradas similares, el compuesto activo es mezclado con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un vehículo sólido pulverulento 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 administración rectal pueden ser preparadas en forma de supositorios 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 sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

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

Las soluciones para administración parenteral por inyección pueden ser preparadas como solución

acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, del compuesto activo, preferiblemente en concentración 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 estar 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 incluidas son molidas o tamizadas hasta un cierto tamaño de partículas. El agente aglutinante es homogeneizado y suspendido en una cierta cantidad de disolvente. El compuesto terapéutico  
15 y los agentes auxiliares necesarios son mezclados durante 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 haya parte alguna que se humedezca demasiado. La cantidad  
20 de disolvente se adapta usualmente de manera que la masa obtenga una consistencia que recuerde a la nieve húmeda. El humedecimiento de la mezcla pulverulenta con la solución de agente aglutinante hace que las partículas se reúnan ligeramente unas con otras, en agregados, y el  
25 procedimiento real de granulación se efectúa de tal manera 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

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  
25 varía, y depende del tipo de administración, pero por re-

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 disolvieron 1,2 g de sodio en 50 ml de etanol, y se añadieron a la solución 12,4 g de 2-bromo-4-(2-metoxietoxi)-fenol y 7,6 g de 1-isopropilamino-3-cloropropanol-2, tras lo cual la mezcla fué calentada en un autoclave, en un baño de agua a ebullición, durante la noche. Luego se filtró, y el filtrado fué evaporado a sequedad. Se añadió HCl 2N al residuo, y la mezcla resultante fué sometida a extracción con éter. La fase acuosa fué hecha alcalina usando NaOH 2N, y fué sometida a extracción con éter. La fase etérea fué secada sobre carbonato potásico, tras lo cual se precipitó el clorhidrato con HCl gaseoso. Así se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(2'-bromo-4'-(2-metoxietoxi)-fenoxi)-propanol-2. Recristalizado en acetato de etilo, el p. de f. fué 127°C. Peso equivalente: hallado 401, calculado 399.

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

Ejemplo 2

5 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-cloro-4'-( $\beta$ -metoxietil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de fusión, 140°C. Peso equivalente: hallado 338, calculado 338.

Ejemplo 3

10 1-terc-butilamino-3- $\sqrt{2}$ '-cloro-4'-( $\beta$ -metoxietil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de fusión, 106°C. Peso equivalente: hallado 353, calculado 352.

Ejemplo 4

15 Se mezcló 1,2-epoxi-3- $\sqrt{2}$ '-bromo-4'-( $\beta$ -metoxietil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propeno (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  
20 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  
25 de 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-bromo-4'-( $\beta$ -metoxietil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de fusión, 140°C. Peso

equivalente: hallado 383, calculado 383.

Ejemplo 5

5 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-metoximetil-4'-  
-( $\beta$ -metoxietil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2.

Ejemplo 6

10 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-bromo-4'-( $\beta$ -me-  
toxicarbonilaminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de  
fusión, 114°C. Peso equivalente: hallado 429, cal-  
culado 426.

Ejemplo 7

15 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-alil-4'-( $\beta$ -me-  
toxiatoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de fusión,  
95°C. Peso equivalente: hallado 356, calculado 360.

Ejemplo 8

20 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-cloro-4'-  
( $\beta$ -metoxi-n-propil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de  
fusión, 120°C. Peso equivalente: hallado 353, cal-  
culado 352.

Ejemplo 9

25 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-bromo-4'-( $\beta$ -

-metoxipropil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión,  
130°C. Peso equivalente: hallado 400, calculado 397.

Ejemplo 10

5 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-metoxi-4'-metoxi  
metilfenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 112°C. Peso  
equivalente: hallado 313, calculado 320.

Ejemplo 11

10 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-alil-4'-( $\beta$ -metoxi  
etil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 86°C. Peso  
equivalente: hallado 346, calculado 344.

Ejemplo 12

15 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-propil-4'-( $\beta$ -meto  
xietil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión, 90°C.  
Peso equivalente: hallado 347, calculado 346.

20 Según el método del Ejemplo 1, sin adi-  
ción alguna de HCl, se obtuvieron los siguientes com-  
puestos en forma de bases.

Ejemplo 13

25 1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-cloro-4'-( $\beta$ -metoxi  
carbonilaminoetil)-fenoxi/7-propanol-2. Punto de fusión,  
96°C. Peso equivalente: Hallado 342, calculado 344.

Ejemplo 14

1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-metoxi-4'-( $\beta$ -metoxicarbonilaminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de fusión, 89°C. Peso equivalente: hallado 344, calculado 340.

5

Ejemplo 15

1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-alil-4'-(8-metoxi-n-propil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2. Punto de fusión: aceite. Peso equivalente: hallado 331, calculado 321.

10

Ejemplo 16

1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-fluoro-4'-( $\beta$ -metilmercaptoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2xHCl. Punto de fusión 99°C. Peso equivalente: hallado 338, calculado 338.

15

Ejemplo 17

1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-metoxi-4'-(8-metoxi-n-propil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2xHCl. Punto de fusión, 90°C. Peso equivalente: hallado 327, calculado 322.

20

Ejemplo 18

1-isopropilamino-3- $\sqrt{2}$ '-fluoro-4'-( $\beta$ -metoxietil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol-2xHCl. Punto de fusión, 80°C. Peso equivalente: hallado 346, calculado 348.

25

Ejemplo 19

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

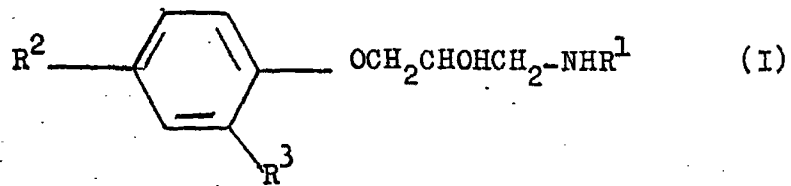
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, con fecha del 4 de Abril de 1.972, bajo el número 4321/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

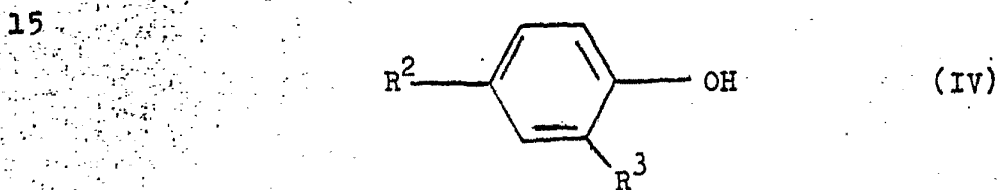
=====

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 reivindica en las reivindicaciones siguientes:

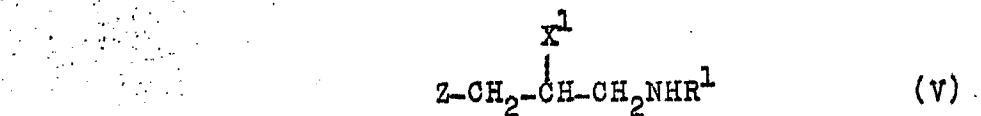
1ª.- Un procedimiento para la preparación de aminas de fórmula I:



5  
 donde R<sup>1</sup> es un alcoholo inferior o hidroxialcoholo inferior, R<sup>2</sup> es alcoxi inferior-alcoholo inferior, alcoholo inferior-tioalcoholo inferior, alcoxi inferior-carbonilaminoalcoholo inferior o alcoxi inferior-alcoxi inferior, y R<sup>3</sup> es halógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior-metilo, alcoxi inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV:



20  
 donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que antes, con un compuesto de fórmula V:



25

donde Z, X<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> tienen los mismos significados que antes; y, si se desea, se introducen, escinden o hacen reaccionar sustituyentes 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 racematos son separados en antipodas ópticos, y/o las bases libres obtenidas son transformadas en sus sales, o las sales obtenidas son transformadas en sus bases libres.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma dextrógira.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma levógira.

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

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

6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sa-

les terapéuticamente 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.

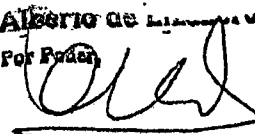
Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid,

29 JUN 1975

P.A.

ALBERTO DE LIZASO  
Por Orden  


23.7.75

JGM/.