

442077

P.- 61.566

AHR CASE 310-CIP

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

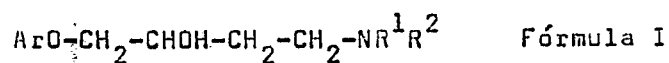
a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

establecida en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia
23220, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ARILOXI-4-AMINO-
-2-BUTANOLES"

La presente invención se refiere a ciertos com-
puestos orgánicos a los que se pueda hacer referencia como
2-butanoles disustituidos y concierne más particularmente
a 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles y a procedimientos para la
5 producción de los mismos, a productos intermedios útiles
en la preparación de los mismos y a procedimientos para la
preparación de tales compuestos intermedios, a composicio-
nes que contienen los 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles como
ingredientes activos y a métodos para la utilización de
10 las mismas. La invención se refiere especialmente a los
compuestos indicados que tienen la fórmula:



15 en la que:

Ar es 1-naftilo, 2-naftilo, indeno-4(ó 5-)ilo,
3-(ó 5-)cloro-2-piridilo, fenilo, fenilo monosustituido
o fenilo disustituido;

20 R^1 es alcoholo inferior, fenilo, fenilalcoholo,
2-hidroximetil-2-propilo, adamantilo o cicloalcoholo
inferior;

R^2 es hidrógeno o alcoholo inferior;

25 R^1 y R^2 junto con el nitrógeno adyacente forman
un resto heterocíclico; y a sales de adición de ácido far-
macéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención que tienen la
Fórmula I anterior, se caracterizan por regla general por
poseer una actividad farmacológica importante y signifi-
cativa, la cual aconseja su empleo para contrarrestar
5 ciertas anormalidades fisiológicas en un cuerpo animal.
Los compuestos son anestésicos locales, agentes bloquean-
tes alfa-adrenérgicos, agentes bloqueantes beta-adrenérgi-
cos y agentes antiarrítmicos.

La técnica anterior describe diversos 1-arilo-
10 xi-3-amino-2-propanoles que, según se afirma, poseen acti-
vidad bloqueante beta-adrenérgica, anticonvulsiva, sedan-
te y tranquilizante. Entre las patentes de los Estados
Unidos que describen los 2-propanoles disustituídos en las
posiciones 1 y 3, y sus actividades farmacológicas, se en-
15 encuentran las Patentes de los EE.UU. 3.337.628; 3.415.873;
3.432.545, y 3.520.919. La Patente de los EE.UU. 3.337.628,
en particular, describe el 1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-
-2-propanol, compuesto que es un potente agente bloqueante
beta-adrenérgico.

20 Los nuevos 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles de la
presente invención se evaluaron en lo referente a su acti-
vidad farmacológica, y se encontró que poseen utilidad an-
tiarrítmica contra las arritmias cardíacas inducidas expe-
rimentalmente en los perros. Los 2-propanoles disustitui-
25 dos en las posiciones 1 y 3 homólogos de la técnica ante-

rior poseen también actividad antiarrítmica. Sin embargo, en contraste con los 2-butanoles de la técnica anterior, los nuevos 2-butanoles de la presente invención poseen una actividad bloqueante beta-adrenérgica mínima, lo que les permite ser utilizados para controlar arritmias entre moderadas y graves sin los peligros de fallo cardíaco y dificultades respiratorias, peligros que pueden esperarse cuando se utilizan para controlar las arritmias cardíacas los 2-propanoles disustituidos en las posiciones 1 y 3 de la técnica anterior que poseen una potente actividad bloqueante beta-adrenérgica.

Los compuestos de la Fórmula I en los que Ar es 1-naftilo y $-NR^1R^2$ es alcoholamino inferior, cicloalcoholamino inferior en el que el grupo cicloalcoholo inferior tiene de 5 a 7 átomos de carbono, fenilalcoholamino, 2-hidroximetil-2-propilamino o fenilamino, representan compuestos preferidos por su actividad antiarrítmica.

Los compuestos de la Fórmula I en los que Ar es un radical orto-alcoxifenoxi inferior, en particular los radicales metoxi- y etoxi-fenoxi, y $-NR^1R^2$ es alcoholamino inferior, cicloalcoholamino inferior en el que el grupo cicloalcoholo inferior tiene de 5 a 7 átomos de carbono, fenilalcoholamino, 2-hidroximetil-2-propilamino o fenilamino, son también de interés particular por su actividad antiarrítmica.

De acuerdo con ello, es un objeto de esta invención proporcionar nuevos 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles que son útiles farmacológicamente debido a sus tipos de actividad antes mencionados, procedimientos para la producción de los mismos, y productos intermedios útiles en la preparación de los mismos y procedimientos para la producción de tales compuestos intermedios que por sí mismos tienen actividad farmacológica útil. Un objeto más es proporcionar nuevas composiciones que contienen 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles como ingredientes activos y métodos para su utilización. Otros objetos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica, y todavía otros objetos se harán evidentes más adelante en esta memoria.

En las definiciones de los símbolos en la Fórmula I anterior y donde aparezcan los mismos en otros lugares a lo largo de esta memoria descriptiva, los términos tienen la significación siguiente.

El término "alcohilo inferior", tal como se utiliza en esta memoria, incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono inclusive, y se ilustra por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo, y análogos.

El término "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alcohilo inferior.

Cuando se hace referencia en esta memoria a halógenos, preferiblemente pero no necesariamente se emplea un halógeno de peso atómico que excede de dieciocho pero no mayor de ochenta.

5 El término "resto heterocíclico", tal como se emplea en esta memoria, incluye radicales heterocíclicos monocíclicos saturados básicos y radicales heterocíclicos monocíclicos insaturados básicos de menos de doce átomos de carbono, tal como se ilustran por piperidino; (alcoholo inferior)piperidino, p.ej., 2-, 3-, ó 4-(alcoholo inferior)piperidino; pirrolidino; morfolino; di-(alcoholo inferior)morfolino, p. ej., 3,5-dimetilmorfolino; 2,6-dimetilmorfolino; piperazino; (alcoholo inferior)piperazino (p.ej., N⁴-metilpiperazino); fenilpiperazino (p.ej., N⁴-fenilpiperazino); 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo; 1,2,5,6-tetrahidropiridino, 4-(2-piridil)piperazino, y ftalimido.

10
15 Incluidos en el término "fenilalcoholo" se encuentran grupos tales como bencilo, fenetilo, metilbencilo, fenpropilo, y análogos.

20 El término "cicloalcoholo inferior" incluye radicales cíclicos que tienen hasta ocho átomos de carbono e incluye radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 El término "fenilo" incluye el radical fenilo no sustituido, el radical fenilo sustituido y el radical fenil

lo disustituido. Entre los radicales fenilo adecuados
sustituidos y disustituidos se encuentran aquéllos
que están sustituidos por cualquier radical o radi-
cales que no sean reactivos o interfieran de otro mo-
do en las condiciones de reacción en la preparación
5 del compuesto deseado, incluyendo tales radicales al-
coholo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ace-
tilo, acetilamino, halo, y fenilo. Los radicales feni-
lo sustituidos tienen preferiblemente uno o dos sus-
tituyentes tales como los indicados arriba, y además
10 los sustituyentes pueden encontrarse en diversas posi-
ciones asequibles del núcleo fenilo y, cuando está pre-
sente más de un sustituyente, puede ser el mismo o tra-
tarse de sustituyentes distintos y pueden encontrarse
15 en diversas combinaciones unos con relación a otros. Los
sustituyentes alcoholo inferior y alcoxi inferior tie-
nen cada uno de ellos preferiblemente de uno a cuatro
átomos de carbono que pueden estar dispuestos en forma
de cadenas rectas o ramificadas. Un total de nueve áto-
20 mos de carbono en la totalidad de los sustituyentes del
anillo, que hacen un total de quince átomos de carbono en
el radical, es el valor máximo preferido.

Los compuestos de la invención se emplean del
modo más conveniente en forma de sales de adición de ácido
25 farmacéuticamente aceptables. Tales sales tienen una solu

5

10

bilidad en agua mejorada con respecto a las bases libres. Sales de adición de ácido apropiadas son las derivadas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico; y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, cítrico, láctico, maleico, oxálico, fumárico y tartárico. La sal de adición de ácido preferida es el clorhidrato. Las sales de adición de ácido se preparan convencionalmente por reacción de los compuestos básicos con el ácido seleccionado, pudiendo encontrarse cualquiera de ellos, o ambos, en forma de soluciones en éter, alcohol o acetona.

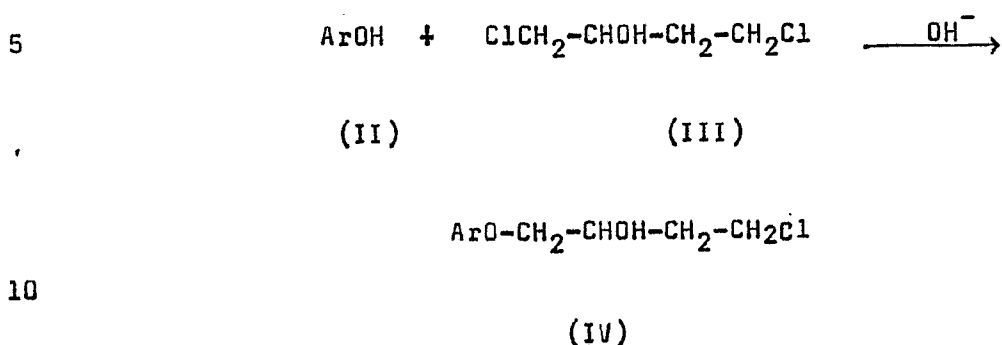
15

La presente invención incluye también los nuevos 1-ariloxi-4-cloro-2-butanoles de la fórmula IV, que son útiles como compuestos intermedios para la preparación de los productos amínicos finales de la fórmula I, y los mismos se pueden preparar por el procedimiento que se indica en forma diagramática en el esquema I, donde todos los símbolos tienen los significados dados previamente.

20

25

Esquema 1.- Preparación de los 1-ariloxi-4-cloro-2-butanoles (IV) de partida



Los 1-ariloxi-4-cloro-2-butanoles (IV) se preparan en general tratando una solución acuosa básica o una solución acuoso-alcohólica básica de un fenol, un fenol sustituido o un compuesto arílico que tenga un grupo hidroxilo ácido de la Fórmula (II) con 1,4-dicloro-2-butanol (III). La adición se lleva a cabo a 70°C o a temperatura inferior, preferiblemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 65°C, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente tres horas y aproximadamente ocho horas. Subsiguientemente a la adición, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 75°C, preferiblemente entre 60°C y 70°C; duran

15

20

25

te un período de tiempo comprendido entre aproximadamente seis horas y aproximadamente cuarenta y ocho horas, usualmente durante un período de tiempo comprendido entre doce horas y dieciocho horas. El 1-ariloxi-4-cloro-2-butanol se
5 aísala de la mezcla de reacción por extracción utilizando un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, éter ordinario, éter isopropílico o cloroformo, evaporación del disolvente después del secado para dar el 2-buta
10 nol, que se aísala por medios adecuados tales como destilación o cristalización. Alternativamente, el 1-ariloxi-4-cloro-2-butanol se puede preparar por adición de una solución acuosa básica a una mezcla del fenol o del compuesto que tiene un grupo hidroxilo ácido y 1,4-dicloro-2-butanol a un ritmo tal que se mantenga la mezcla de reacción a un pH
15 comprendido entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 10,5, preferiblemente a un pH de 9,5 a 10,0. El producto se aísala como se ha descrito anteriormente en esta memoria.

Las preparaciones siguientes se dan a modo de ilustración únicamente, y en modo alguno deben considerarse como limitantes.
20

Preparación 1

4-Cloro-1-fenoxi-2-butanol

A una mezcla que contenía 282 g (3 moles) de fenol, 1 litro de agua y 300 ml de hidróxido de sodio al 50%,
25 se añadieron lentamente, con agitación a 60°C, 443,36 g

(3,1 moles) de 1,4-diclorobutanol. Se continuó la agitación a 60°C durante 16 horas. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 1 litro de éter, y los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua hasta reacción neutra y se secaron durante la noche sobre sulfato de sodio. La mezcla de éter secada se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se destiló y se obtuvieron así 435 g de producto que se recogió entre 135 y 138°C a 0,05 mm. El producto solidificó y se recrystalizó utilizando éter de petróleo (60-110°C) para dar un sólido blanco cristalino que fundía a 52-54°C.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{13}ClO_2$: C, 59,86; H, 6,53
Encontrado : C, 59,72 ; H, 6,37

Preparación 2

4-Cloro-1-(2-clorofenoxi)-2-butanol

A una mezcla de 129 g (1 mol) de 2-clorofenol, 60 g de hidróxido de potasio, 100 ml de agua y 400 ml de isopropanol, se añadieron 1,3 moles (185,9 g) de 1,4-dicloro-2-butanol con agitación a 50°C. La mezcla resultante se calentó en un baño de vapor de agua a 65°C durante una noche y se extrajo con 300 ml de éter isopropílico. El extracto etéreo se lavó sucesivamente con hidróxido de sodio IN y con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. La solución etérea secada se concentró, y el residuo aceitoso se destiló a presión reducida, obteniéndose 152 g de una

sustancia aceitosa (p. eb. 130-131°C/0,01 mm). Análisis:
Calculado para $C_{10}H_{15}ClO_2$: C, 51,08; H, 5,15
Encontrado : C, 51,13; H, 5,14

Preparación 3

5 4-Cloro-1-(3,5-dimetilfenoxi)-2-butanol

A una mezcla de 245 g (2 moles) de 3,5-dimetilfenol y 2 litros de hidróxido de sodio 2N, se añadieron 2,5 moles de 1,4-diclorobutanol con agitación a 65°C durante la noche. El precipitado sólido que se separó al
10 enfriar se filtró y se lavó con agua hasta reacción neutra. La recristalización con éter isopropílico produjo 375 g de un sólido cristalino blanco que fundía a 74-76°C.
Análisis: Calculado para $C_{12}H_{17}ClO_2$: C, 62,02; H, 7,49
Encontrado : C, 63,96; H, 7,66

15

Preparación 4

4-Cloro-1-(4-cloro-3-metilfenoxi)-2-butanol

A una mezcla de 286 g (2 moles) de 3-metil-4-clorofenol, 700 ml de butanol terciario, 700 ml de agua y 3,0 moles de 1,4-dicloro-2-butanol, se añadió hidróxido
20 de sodio (2,9 moles, 230 g, en 700 ml de agua) con agitación a 40°C para mantener un pH de 9,5 a 10,0 a medida que progresaba la reacción. La adición se continuó durante 10 horas; la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 40 horas. La mezcla de reacción resultante se extrajo con clo
25 roformo-hidróxido de sodio a 25°C. El extracto clorofórmi-

co se secó con sulfato de sodio. La solución clorofórmica
secada se concentró y el residuo se destiló a presión re-
ducida para dar 110,9 g del producto que destiló entre
135 y 143°C a 0,007 mm y fundió a 87-89°C después de re-
5 cristalización con isopropanol y éter de petróleo (30-60°C).
Análisis: Calculado para $C_{11}H_{14}Cl_2O_2$: C, 53,03; H, 5,66
Encontrado : C, 53,11; H, 5,61

Preparación 5

4-Cloro-1-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-butanol
10 Se preparó 4-cloro-1-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-
butanol, de acuerdo con el procedimiento de la Preparación
4 utilizando 105 g (0,74 moles) de 2-metil-4-clorofenol,
171,5 g (1,2 moles) de 1,4-dicloro-2-butanol, 50,3 g de
hidróxido de sodio, 300 ml de agua y 300 ml de butanol ter-
15 ciario. Se obtuvieron 84 g (45,5%) de un producto que des-
tiló a 135°C a la presión de 0,01 mm.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{14}O_2Cl_2$: C, 53,03; H, 5,66
Encontrado C, 53,41; H, 5,70

Preparación 6

20 4-Cloro-1-(1-naftiloxi)-2-butanol
A una mezcla de 1 mol (147 g) de 1-naftol, 350
ml de agua y 2 moles (112 g) de hidróxido de potasio se
añadió a 54°C 1 mol (143 g) de 1,4-dicloro-2-butanol. La
temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por deba-
25 jo de 60°C durante la adición del clorobutanol. La mezcla

de reacción se calentó a 65°C durante 12 horas, después de lo cual se mezcló con 500 ml de agua y 350 ml de cloroformo. Se separó la capa clorofórmica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el aceite residual se destiló a presión reducida para dar 128 g de un sólido cristalino que se destiló a 162-165°C/0,01 mm. El sólido se recrystalizó con éter ordinario y éter de petróleo (30-60°) para dar un material que fundió a 75-77°C.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{15}O_2Cl$: C, 67,07; H, 6,03

10 · Encontrado C, 67,19; H, 6,19

Preparación 7

4-Cloro-(4-bifenililoxi)-2-butanol

A una solución de 1 mol (158 g) de 4-fenilfenol, 100 g de hidróxido de sodio y 500 ml de agua se añadió 1 mol (143,02 g) de 1,4-dicloro-2-butanol con agitación a 40°C. La mezcla resultante se calentó a 68°C en un baño de vapor de agua durante 6 horas, se enfrió y se extrajo con 300 ml de cloroformo. El extracto clorofórmico se lavó con agua hasta reacción neutra, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El residuo sólido se recrystalizó con isopropanol y se obtuvieron 180 g de un sólido cristalino blanco que fundió a 123-124°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{17}ClO_2$: C, 69,44; H, 6,19

20 Encontrado : C, 69,79; H, 6,22.

Preparación 8

25

4-Cloro-1-(3-trifluorometilfenoxi)-2-butanol

A una mezcla de 0,5 moles (75 g) de m-trifluoro metilfenol, 1 mol (56 g) de hidróxido de potasio, 100 ml de agua y 400 ml de isopropanol se añadieron 0,6 moles (84 g) de 1,4-dicloro-2-butanol con agitación a temperatura inferior a 55°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 65°C durante 20 horas, se mezcló con 2 litros de agua, y se extrajo con 400 ml de éter isopropílico. El extracto etéreo se lavó con hidróxido de sodio 0,5 N y luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló a presión reducida. El destilado que se recogió a 120-124°C/0,01 mm, solidificó a la temperatura ambiente y fundió a 50-52°C.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{12}ClF_3O_2$: C, 49,18; H, 4,50
Encontrado C, 49,35; H, 4,47.

Preparación 9

4-Cloro-1-(4-clorofenoxi)-2-butanol

Se preparó 4-cloro-1-(4-clorofenoxi)-2-butanol utilizando el procedimiento de la Preparación 7 a partir de 45 g (0,5 moles) de p-clorofenol, 72 g (0,5 moles) de 1,4-dicloro-2-butanol, 40 g (1,0 moles) de hidróxido de sodio y 400 ml de agua para dar 85 g (36,1%) de un producto que fundió a 62-64°C después de recristalización en isopropanol.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{15}ClO_2$: C, 51,09; H, 5,14

Encontrado : C, 51,76; H, 5,12

Preparación 10

4-Cloro-1-(2-Metoxifenoxi)-2-butanol

5 A una mezcla de 2 moles (240,26 g) de 2-metoxifenol, 4 moles (160 g) de hidróxido de sodio, 250 ml de agua y 1 litro de isopropanol se añadieron con agitación 2,2 moles (314,64 g) de 1,4-dicloro-2-butanol. La mezcla de reacción se extrajo con 1 litro de éter isopropílico, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló a presión reducida. El destilado que se recogió a 136-138°C/0,015 mm (396,8g) solidificó para dar un sólido blanco cristalino que fundió a 48-50°C.

10

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{14}O_3Cl$: C, 57,52; H, 6,14

Encontrado : C, 57,49; H, 6,54

15

Utilizando los procedimientos descritos en las Preparaciones 1-10, a partir del fenol (II) apropiado y del 1,4-dicloro-2-butanol (III), se preparan diversos otros 1-ariloxi-4-cloro-2-butanoles (IV).

Preparación 11

20

Se preparó 4-Cloro-1-(2-metil-5-clorofenoxi)-2-butanol, de punto de ebullición 135-8°C/0,05 mm, a partir de 2-metil-5-clorofenol y 1-4-dicloro-2-butanol.

Preparación 12

25 Se preparó 4-Cloro-1-(2-naftiloxi)-2-butanol, de punto de fusión 101-102°C, a partir de 2-naftol y 1,4-

-dicloro-2-butanol.

Preparación 13

5 Se preparó 4-Cloro-1-(4-acetilaminofenoxi)-2-butanol, de punto de fusión 125-128°C, a partir de 4-acetilaminofenol y 1,4-dicloro-2-butanol.

Preparación 14

10 Se preparó 4-Cloro-1-(4-metoxifenoxi)-2-butanol, de punto de fusión 61-63°C, a partir de 4-metoxifenol y 1,4-dicloro-2-butanol.

Preparación 15

Se preparó 4-cloro-1-(3-cloro-2-piridiloxi)-2-butanol, de punto de fusión 56-58°C, a partir de 3-cloro-2-hidroxipiridina y 1,4-dicloro-2-butanol.

Preparación 16

15 Se preparó 4-cloro-1-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-butanol, a partir de 5-cloro-2-hidroxipiridina y 1,4-dicloro-2-butanol.

Preparación 17

20 Se preparó 4-cloro-1-(iden-5-iloxi)-2-butanol, de punto de fusión 56-58°C, a partir de 6-hidroxiindeno y 1,4-dicloro-2-butanol.

Preparación 18

25 Se preparó 4-cloro-1-(3-clorofenoxi)-2-butanol, de punto de fusión 60-62°C, a partir de 3-clorofenol y 1,4-dicloro-2-butanol.

en la que todos los símbolos tienen los significados da
dos anteriormente en esta memoria.

5 En la secuencia de reacción, el 1-ariiloxi-4-
cloro-2-butanol (IV) se hace reaccionar con una amina
(V) para dar los nuevos 1-ariiloxi-4-amino-2-butanoles
(I). La reacción indicada puede llevarse a cabo por (A)
calentamiento de una mezcla del compuesto clorado y la
amina con un disolvente en una bomba de acero; (B) ca-
lentamiento de una mezcla del compuesto clorado y la
10 amina sin disolvente en una bomba de acero; (C) calen-
tamiento a reflujo de una mezcla del compuesto clorado,
la amina y un disolvente a la presión atmosférica, o (D)
calentamiento de una mezcla del compuesto clorado y la
amina sin disolvente a la presión atmosférica y a una
15 temperatura adecuada. El procedimiento seleccionado de-
pende en cierto grado de la naturaleza de la amina emplea
da en la reacción. Así, cuando la amina es una amina vo-
látil de peso molecular bajo, se prefiere el procedimien
to A ó B, y el contenido de la bomba se calienta a una
20 temperatura comprendida entre aproximadamente 100°C y
aproximadamente 150°C durante un período de tiempo com-
prendido entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente
24 horas. Cuando la amina es una amina no volátil de pe-
so molecular alto o una amina que tiene una volatilidad
25 baja, se prefiere el procedimiento C ó D, y la mezcla de

reacción se calienta a reflujo a la temperatura del disolvente utilizado o bien la mezcla se calienta a temperatura comprendida entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción puede variar, siendo los tiempos de reacción algo más cortos cuando el compuesto clorado y la amina se hacen reaccionar juntos en ausencia de disolvente y se emplea una temperatura de reacción más alta. En cada caso, el producto de reacción se aísla por procedimientos convencionales de extracción ácido-base, y la base libre, si se desea, se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, la cual se purifica además por cristalización a partir de un disolvente o sistema de disolventes adecuado. Los 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles que no forman sales bien definidas pueden purificarse por destilación a vacío.

Los ejemplos 1-6 ilustran la preparación de los nuevos compuestos de 1-ariloxi-4-amino-2-butanol de la presente invención por uno de los cuatro procedimientos opcionales. La Tabla I resume los datos físicos de compuestos adicionales comprendidos dentro del alcance de la Fórmula I, e indica el procedimiento utilizado para preparar cada compuesto.

La Tabla II contiene los datos analíticos de los compuestos indicados en la Tabla I.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 4-isopropilamino-1-(1-naftiloxi)-2-butanol

5 Una mezcla de 27,1 g (0,1 mol) de cloruro de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxibutilo y 100 ml de isopropilamina en una bomba de acero se calentó a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se mezcló con 300 ml de ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con éter a la temperatura ambiente. La solución acuosa ácida se alcalinizó, 10 se extrajo con éter isopropílico, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró luego a sequedad. El residuo se disolvió en isopropanol y se mezcló con cloruro de hidrógeno estéreo. El precipitado blanco cristalino se recristalizó en isopropanol y éter isopropílico para dar la sal 15 clorhidrato, que fundió a 126-128°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{24}ClNO_2$: C, 65,90; H, 7,81; N, 4,52 Encontrado : C, 65,67; H, 7,91; N, 4,34.

Ejemplo 2

20 Clorhidrato de 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-2-il)-1-(1-naftiloxi)-2-butanol.

Una mezcla de 12,5 g (0,05 moles) de cloruro de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxibutilo, 9,97 g (0,075 moles) de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina y 300 ml de isopropanol 25 se calentó a reflujo durante 15 horas. Por reposo a

la temperatura ambiente se formó un precipitado cristalino. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo semi-sólido que cristalizó se recrystalizó en acetona. Los 12,2 g del material sólido cristalino obtenidos fundieron a 169-171°C. Análisis: Calculado para $C_{23}H_{26}ClNO_2$: C, 71,96; H, 6,83; N, 3,65. Encontrado : C, 71,69; H, 6,76; N, 3,60.

Ejemplo 3

10 Clorhidrato de 1-(1-naftiloxi)-4-fenetilamino- -2-butanol

Una mezcla de 12,5 g (0,05 moles) de cloruro de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxibutilo y 14,5 g (0,1 mol) de fenetilamina se calentó a 120°C durante 20 minutos en una placa calefactora. La mezcla resultante se mezcló con 250 ml de acetona, se calentó a ebullición y se filtró luego a la temperatura ambiente. El filtrado se trató con 50 ml de cloruro de hidrógeno etéreo. El precipitado blanco resultante se filtró. El sólido blanco ... cristalino se recrystalizó en acetona, obteniéndose así 11,8 g de la sal clorhidrato, que fundió a 163-165°C.

15

20

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{26}NO_2Cl$: C, 71,05; H, 7,05; N, 3,77. Encontrado : C, 70,99; H, 6,98; N, 3,61.

25

Ejemplo 4

Hidrato de clorhidrato de 1-(2-clorofenoxi)-4-
-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleil)-2-butanol.

5 Una mezcla de 11,8 g (0,05 moles) de cloruro
de 1-(2-clorofenoxi)-2-hidroxibutilo, 13,3 g (0,1 mol)
de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina y 100 ml de n-buta-
nol se calentó en una bomba de acero a 120°C durante
24 horas. La mezcla de reacción se filtró a la tempera-
tura ambiente, el filtrado se mezcló con 200 ml de áci-
do clorhídrico 3 N y se extrajo dos veces con 100 ml de
10 éter isopropílico. La solución acuosa ácida se alcalini-
zó y se extrajo con éter isopropílico, después de lo
cual se trató con cloruro de hidrógeno etéreo. La recris-
talización en isopropanol dió 6 g del hidrato de clorhi-
drato del producto, que fundió a 118-120°C.

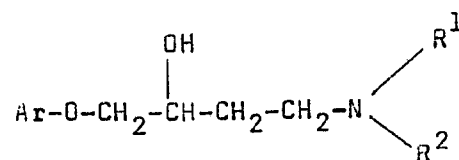
15 Análisis: Calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_3$: C, 59,07; H, 6,52;
N, 3,63 Encontrado : C, 59,08; H, 6,51;
N, 3,55

Ejemplo 5

20 Clorhidrato de 4-(isopropilamino)-1-(o-metoxife-
noxi)-2-butanol.

Una mezcla que contenía 11,6 g (0,05 moles) de
cloruro de 1-(2-metoxifenoxi)-2-hidroxibutilo, 50 ml de
isopropilamina y 100 ml de n-butanol se cargó en una bom-
ba de acero y se calentó a 120°C durante 24 horas. La
25 mezcla de reacción resultante se filtró. El filtrado se
concentró a sequedad y se mezcló con 200 ml de ácido

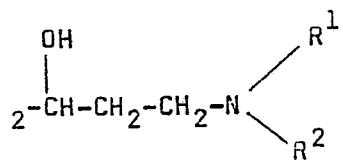
Tabla I - Ejemplos 7 a 72



5

| Ejemplo Número | Ar | $\begin{matrix} / \text{R}^1 \\ \text{-N} \\ \backslash \text{R}^2 \end{matrix}$ | |
|-------------------|----------------------------------|--|---|
| 7 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₂ H ₅ | |
| 10 | 8 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₆ H _{11a} |
| | 9 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NOC ₄ H ₈ ^b |
| | 10 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ |
| | 11 | 1-C ₁₀ H ₇ | -N(CH ₃)C ₆ H ₁₁ |
| | 12 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NC ₅ H ₁₀ ^c |
| 15 | 13 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHCH ₂ C ₆ H ₅ |
| | 14 | 4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | -NHCH(CH ₃) ₂ |
| | 15 | 3-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | -NHCH(CH ₃) ₂ |
| | 16 | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | -NHCH(CH ₃) ₂ |
| | 17 | 2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₃ | -N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ |
| 20 | 18 | 3-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 19 | 2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 20 | 2-C ₆ H ₄ | -NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH |
| | 21 | C ₆ H ₅ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 22 | 2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | -NC ₅ H ₉ -4-C ₆ H ₅ ^e |
| 25 | 23 | 2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | -NC ₄ H ₈ N-C ₆ H ₅ |

s 7 a 72



| $\begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \backslash \\ \text{R}^2 \end{array}$ | Sal | Punto de Fusión, °C | Procedi- miento |
|---|-------------------------------------|------------------------|--------------------|
| HC_2H_5 | HCl | 153-5 | A |
| $\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{a}$ | HCl | 158-60 | D |
| OC_4H_8 b | - | 54-6 | D |
| $\text{OC}_4\text{H}_6(\text{CH}_3)_2$ | $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ | 118-20 | D |
| $(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$ | - | 62-5 | D |
| C_5H_{10} c | HCl | 135-7 | D |
| $\text{HCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ | 83-5 | D |
| $\text{HCH}(\text{CH}_3)_2$ | HCl | 190-2 | B |
| $\text{HCH}(\text{CH}_3)_2$ | - | 74-6 | A |
| $\text{HCH}(\text{CH}_3)_2$ | HCl | 92-4 | B |
| $(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ | HCl | 169-71 | C |
| $\text{H}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$ | HCl | 163-5 | A |
| $\text{H}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$ | HCl | 128-30 | A |
| $\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ | HCl | 117-119 | C |
| $\text{H}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$ | HCl | 143-4 | D |
| $\text{C}_5\text{H}_9\text{-4-C}_6\text{H}_5$ e | HCl | 148-50 | D |
| $\text{C}_4\text{H}_8\text{N-C}_6\text{H}_5$ e | i-HCl | 186-8 | C |

Tabla I (continuación)

| Ejemplo Número | Ar | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ -N \\ \\ R^2 \end{array}$ | Sal | Punto de Fusión, °C | Procedi- miento |
|-------------------|----|---|-------------------------|------------------------|--------------------|
| | | | | | |
| | 25 | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | HCl | 131-3 | D |
| | 26 | 2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₄ | HCl | 141-3 | D |
| | 27 | 3-ClC ₆ H ₄ | HCl | 154-6 | D |
| 10 | 28 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | - | 112-14 | D |
| | 29 | C ₆ H ₅ | HCl.1/2H ₂ O | 108-10 | D |
| | 30 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H ₂ O | 55-7 | C |
| | 31 | 3-ClC ₆ H ₄ | HCl | 139-41 | D |
| | 32 | 2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | HCl | 149-61 | D |
| 15 | 33 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | HCl.1/2H ₂ O | 117-20 | D |
| | 34 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | - | 88-90 | D |
| | 35 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | HCl.1/2H ₂ O | 141-3 | D |
| | 36 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | HCl | 162-4 | D |
| | 37 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | HCl | 158-60 | D |
| 20 | 38 | 2-ClC ₆ H ₄ | - | 92-4 | D |
| | 39 | C ₆ H ₅ | di-maleato | 123-5 | D |
| | 40 | C ₆ H ₅ | - | 50-2 | D |
| | 41 | C ₆ H ₅ | maleato | 118-20 | D |
| | 42 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | maleato | 109-11 | D |
| 25 | 43 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | - | - | D |

Tabla I (continuación)

| Ejemplo | Número | Ar | $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$ |
|---------|--------|--|---|
| | | | |
| 5 | 24 | 2-ClC ₆ H ₄ | -NC ₅ H ₁₀ c |
| | 25 | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 26 | 2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₄ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 27 | 3-ClC ₆ H ₄ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 10 | 28 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ |
| 29 | | C ₆ H ₅ | -NHCH ₂ C ₆ H ₅ |
| 30 | | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NHC ₆ H ₁₁ |
| 31 | | 3-ClC ₆ H ₄ | -NHCH ₂ C ₆ H ₅ |
| 32 | | 2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ | -NC ₉ H ₁₀ f |
| 15 | 33 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ e |
| | 34 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | -NC ₄ H ₃ N-C ₆ H ₅ f |
| | 35 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | -NC ₉ H ₁₀ |
| | 36 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | -NC ₅ H ₇ -4-C ₆ H ₅ g |
| | 37 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | -N(CH ₃)C ₆ H ₁₁ |
| 20 | 38 | 2-ClC ₆ H ₄ | -NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| | 39 | C ₆ H ₅ | -NC ₄ H ₈ N-2-C ₅ H ₄ N h |
| | 40 | C ₆ H ₅ | -N(CH ₃)C ₆ H ₁₁ |
| | 41 | C ₆ H ₅ | -N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ |
| | 42 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -N(CH ₃)C ₆ H ₁₁ |
| 25 | 43 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ |

ión)

R¹

| <u>R²</u> | <u>Sal</u> | <u>Punto de Fusión, °C</u> | <u>Procedimiento</u> |
|---|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| | HCl | 159-60 | C |
| C ₅ H ₁₀ c | HCl | 131-3 | D |
| (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | HCl | 141-3 | D |
| (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | HCl | 154-6 | D |
| (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | - | 112-14 | D |
| (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | HCl.1/2H ₂ O | 108-10 | D |
| CH ₂ C ₆ H ₅ | H ₂ O | 55-7 | C |
| C ₆ H ₁₁ | HCl | 139-41 | D |
| CH ₂ C ₆ H ₅ | HCl | 149-51 | D |
| C ₉ H ₁₀ f | HCl.1/2H ₂ O | 117-20 | D |
| (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ e | - | 88-90 | D |
| C ₄ H ₈ N-C ₆ H ₅ f | HCl.1/2H ₂ O | 141-3 | D |
| C ₉ H ₁₀ | HCl | 162-4 | D |
| C ₅ H ₇ -4-C ₆ H ₅ g | HCl | 158-60 | D |
| (CH ₃)C ₆ H ₁₁ | - | 92-4 | D |
| (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | di-maleato | 123-5 | D |
| C ₄ H ₈ N-2-C ₅ H ₄ N h | - | 50-2 | D |
| (CH ₃)C ₆ H ₁₁ | maleato | 118-20 | D |
| (CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | maleato | 109-11 | D |
| (CH ₃)C ₆ H ₁₁ | - | - | D |
| C ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ | | | |

Tabla I (continuación)

| Ejemplo Número | AF | $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$ | Punto de Fusión, °C | Procedi- miento |
|-------------------|----|---|------------------------|--------------------|
| | | | | |
| 5 | 44 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 95-7 | D |
| | 45 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 112-14 | D |
| | 46 | 2-C ₁₀ H ₇ | 168-70 | C |
| | 47 | 2-C ₁₀ H ₇ | 96-98 | B |
| 10 | 48 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 50-2 | C |
| | 49 | 4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ | 140-2 | C |
| | 50 | 4-CH ₃ COOC ₆ H ₄ | 95-5 | C |
| | 51 | 1-C ₁₀ H ₇ | 98-100 | C |
| | 52 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ | 229-31 | C |
| 15 | 53 | 5-C ₉ H ₇ | 95-7 | C |
| | 54 | 5-C ₉ H ₇ | 103-5 | C |
| | 55 | 2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₃ | 189-92 | C |
| | 56 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 78-80 | C |
| 20 | 57 | 1-C ₁₀ H ₇ | 195-7 | C |
| | 58 | 1-C ₁₀ H ₇ | 143-5 | C |
| | 59 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 110-20 | C |
| | 60 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 136-8 | C |
| | 61 | 5-C ₉ H ₇ | 95-5 | C |
| | 62 | 5-ClC ₅ H ₃ N | - | C |
| 25 | 63 | 1-C ₁₀ H ₇ | 115-17 | C |

Tabla I (continuación)

| | Ejemplo Número | Ar | $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$ |
|----|-------------------|--|--|
| 5 | 44 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NC ₄ H ₈ N-2-C ₅ H ₄ N |
| | 45 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NHC ₅ H ₉ ⁱ |
| | 46 | 2-C ₁₀ H ₇ | -NC ₅ H ₇ -4-C ₆ H ₅ ^g |
| | 47 | 2-C ₁₀ H ₇ | -NHCH(CH ₃) ₂ |
| 10 | 48 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -N(CH ₃)C ₆ H ₁₁ |
| | 49 | 4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ | -NHC ₆ H ₁₁ |
| | 50 | 4-CH ₃ COC ₆ H ₄ | -NHC ₆ H ₁₁ |
| | 51 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH |
| | 52 | 3,5-CH ₃ C ₆ H ₃ ^k | -NHC ₁₀ H ₁₅ |
| 15 | 53 | 5-C ₉ H ₇ ^k | -NHC ₆ H ₁₁ |
| | 54 | 5-C ₉ H ₇ | -NHCH(CH ₃) ₂ |
| | 55 | 2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₃ | -NHC ₆ H ₁₁ |
| | 56 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NHC ₁₀ H ₁₅ ^j |
| | 57 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₁₀ H ₁₅ ^j |
| 20 | 58 | 1-C ₁₀ H ₇ | -N(CH ₃)C ₈ H ₁₅ |
| | 59 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NHCH(CH ₃) ₂ |
| | 60 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -NHC ₆ H ₁₁ |
| | 61 | 5-C ₉ H ₇ ^k | -NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH |
| | 62 | 5-ClC ₅ H ₃ N ^l | -NHC ₆ H ₁₁ |
| 25 | 63 | 1-C ₁₀ H ₇ | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH |

Tabla I (continuación)

| $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$ | Sal | Punto de Fusión, °C | Procedi- miento |
|--|--|------------------------|--------------------|
| $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{N}-2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ | $\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ | 95-7 | D |
| $-\text{NHC}_5\text{H}_9$ ⁱ | HCl | 112-14 | D |
| $-\text{NC}_5\text{H}_7-4-\text{C}_6\text{H}_5$ ⁹ | HCl | 168-70 | C |
| $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ | - | 96-98 | B |
| $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$ | - | 50-2 | C |
| $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ | - | 140-2 | C |
| $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ | - | 93-5 | C |
| $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ | - | 98-100 | C |
| $-\text{NHC}_{10}\text{H}_{15}$ | HCl | 229-31 | C |
| $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ | - | 95-7 | C |
| $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ | 103-5 | C |
| $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ | HCl | 189-92 | C |
| $-\text{NHC}_{10}\text{H}_{15}$ ^j | - | 78-80 | C |
| $-\text{NHC}_{10}\text{H}_{15}$ ^j | HCl | 195-7 | C |
| $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_8\text{H}_{15}$ | HCl | 143-5 | C |
| $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ | HCl | 118-20 | C |
| $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ | HCl | 136-8 | C |
| $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ | - | 93-5 | C |
| $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ | $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ | - | C |
| $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | HCl | 115-17 | C |

Tabla I (continuación)

| Ejemplo Número | AE | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ -N- \\ \\ R^2 \end{array}$ | | Sal | Punto de Fusión, °C | Procedi- miento |
|-------------------|----|--|---|-----------------------|------------------------|--------------------|
| | | -NHC ₅ H ₉ | -NHCN(CH ₃) ₂ | | | |
| 5 | 64 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₅ H ₉ | HCl | 140-50 | D |
| | 65 | 5-ClC ₅ H ₃ N ¹ | -NHCN(CH ₃) ₂ | 2HCl.H ₂ O | 174-77 | C |
| | 66 | 4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | -NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | HCl | 155-57 | C |
| | 67 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NHCH ₂ C ₆ H ₅ | HCl | 107-7 | C |
| | 68 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NHC ₆ H ₁₁ ^m | - | 83-5 | C |
| | 69 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NC ₉ H ₁₆ | HCl | 140-2 | C |
| | 70 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NDC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ ⁿ | HCl | 115-17 | D |
| | 71 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₅ H ₉ -2-CH ₃ | HCl | 176-3 | C |
| | 72 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₆ H ₁₁ | - | 96-0 | C |

15

- a. morfolino b. 3,5-dimetilmorfolinilo c. piperidino
d. 4-fenilpiperidino e. 4-fenilpiperazino f. 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleilo g. 4-fenil-1,2,3,6-tetrahydro-1-piridino h. 4-(2-piridil)piperazino i. ciclopentilamino
j. 1-adamantilamino k. indan-5-ilo l. 5-cloro-2-piridilo
m. 1-decahidroquinolefina n. 1-(2,6-dimetil)morfolino.

20

25

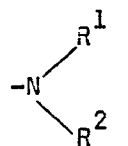
Tabla I (continuación)

| Ejemplo | <u>Número</u> | <u>Ar</u> | $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$ |
|---------|---------------|--|--|
| 5 | 64 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₅ H ₉ |
| | 65 | 5-ClC ₅ H ₃ N ^l | -NHCN(CH ₃) ₂ |
| | 66 | 4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | -NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH |
| | 67 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NHCH ₂ C ₆ H ₅ |
| 10 | 68 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NHC ₆ H ₁₁ ^m |
| | 69 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NC ₉ H ₁₆ ^m |
| | 70 | 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | -NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ ⁿ |
| | 71 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₅ H ₉ -2-CH ₃ |
| | 72 | 1-C ₁₀ H ₇ | -NHC ₆ H ₁₁ |
| 15 | | | |

- a. morfolino b. 3,5-dimetilmorfolinilo c. piperidino
 d. 4-fenilpiperidino e. 4-fenilpiperazino f. 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleilo
 g. 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridino
 h. 4-(2-piridil)piperazino i. ciclopentilamino
 j. 1-adamantilamino k. inden-5-ilo l. 5-cloro-2-piridilo
 m. 1-decahidroquinoleína n. 1-(2,6-dimetil)morfolino.

25

a I (continuación)



| | <u>Sal</u> | <u>Punto de Fusión, °C</u> | <u>Procedi- miento</u> |
|---|-----------------------|----------------------------|------------------------|
| -NHC ₅ H ₉ | HCl | 148-50 | D |
| -NHCN(CH ₃) ₂ | 2HCl.H ₂ O | 174-77 | C |
| -NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | HCl | 155-57 | C |
| -NHCH ₂ C ₆ H ₅ | HCl | 107-7 | C |
| -NHC ₆ H ₁₁ ^m | - | 83-5 | C |
| -NC ₉ H ₁₆ | HCl | 140-2 | C |
| -NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ ⁿ | HCl | 115-17 | D |
| -NHC ₅ H ₉ -2-CH ₃ | HCl | 176-8 | C |
| -NHC ₆ H ₁₁ | - | 96-8 | C |

inilo c. piperidino
 erazino f. 1,2,3,4-tet
 2,3,6-tetrahidro-1-pi
 i. ciclopentilamino
 1. 5-cloro-2-piridilo
 -dimetil)morfolino.

Tabla II
Datos Analíticos Correspondientes a los Ejemplos 7 a 72

| Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | | | Encontrado | | |
|-------------------|---|-----------|------|------|------------|------|------|
| | | C | H | N | C | H | N |
| 5 | | | | | | | |
| 7 | C ₁₆ H ₂₃ ClNO ₂ | 64,75 | 7,81 | 4,72 | 63,97 | 7,52 | 4,51 |
| 8 | C ₂₀ H ₂₈ ClNO ₂ | 69,65 | 8,07 | 4,00 | 68,46 | 8,16 | 4,03 |
| 9 | C ₁₈ H ₂₃ NO ₃ | 71,73 | 7,69 | 4,65 | 71,59 | 7,70 | 4,58 |
| 10 | C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₄ | 62,57 | 7,88 | 3,65 | 62,51 | 7,68 | 3,73 |
| 11 | C ₂₁ H ₂₉ NO ₂ | 77,02 | 8,93 | 4,28 | 76,89 | 8,95 | 4,17 |
| 12 | C ₁₉ H ₂₆ ClNO ₂ | 67,95 | 7,80 | 4,17 | 67,73 | 7,79 | 4,06 |
| 13 | C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₃ | 67,10 | 6,97 | 3,73 | 67,33 | 6,89 | 3,88 |
| 14 | C ₁₉ H ₂₆ ClNO ₂ | 67,94 | 7,80 | 4,17 | 67,90 | 7,78 | 3,72 |
| 15 | C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₂ | 61,87 | 8,16 | 5,15 | 61,13 | 8,05 | 4,99 |
| 16 | C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ F ₃ Cl | 51,30 | 6,46 | 4,27 | 51,24 | 6,42 | 4,41 |
| 17 | C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂ | 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,42 | 6,77 | 3,88 |
| 18 | C ₁₉ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂ | 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,72 | 6,89 | 3,88 |
| 19 | C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂ | 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,56 | 6,68 | 3,83 |
| 20 | C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ Cl ₂ | 51,86 | 7,15 | 4,32 | 51,85 | 7,17 | 4,40 |
| 21 | C ₁₈ H ₂₄ NO ₂ Cl | 67,17 | 7,52 | 4,35 | 67,22 | 7,56 | 4,31 |
| 22 | C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂ | 64,39 | 7,12 | 3,41 | 64,10 | 7,28 | 3,57 |
| 23 | C ₂₁ H ₂₉ Cl ₃ N ₂ O ₂ | 56,32 | 6,53 | 6,25 | 56,07 | 6,47 | 6,24 |
| 24 | C ₁₅ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂ | 56,26 | 7,24 | 4,37 | 56,00 | 7,23 | 4,30 |
| 25 | C ₁₉ H ₂₃ ClF ₃ NO ₂ | 58,54 | 5,95 | 3,59 | 58,35 | 6,00 | 3,75 |

Tabla II

Datos Analíticos Correspondientes a los

| 5 | Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | |
|----|-------------------|-------------------------|-----------|------|
| | | | C | H |
| | 7 | $C_{16}H_{23}ClNO_2$ | 64,75 | 7,81 |
| | 8 | $C_{20}H_{28}ClNO_2$ | 68,65 | 8,07 |
| | 9 | $C_{18}H_{23}NO_3$ | 71,73 | 7,69 |
| 10 | 10 | $C_{20}H_{30}ClNO_4$ | 62,57 | 7,88 |
| | 11 | $C_{21}H_{29}NO_2$ | 77,02 | 8,93 |
| | 12 | $C_{19}H_{26}ClNO_2$ | 67,95 | 7,80 |
| | 13 | $C_{21}H_{26}ClNO_3$ | 67,10 | 6,97 |
| | 14 | $C_{19}H_{26}ClNO_2$ | 67,94 | 7,80 |
| 15 | 15 | $C_{14}H_{22}ClNO_2$ | 61,87 | 8,16 |
| | 16 | $C_{14}H_{21}NO_2F_3Cl$ | 51,30 | 6,46 |
| | 17 | $C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$ | 61,62 | 6,80 |
| | 18 | $C_{19}H_{29}Cl_2NO_2$ | 61,62 | 6,80 |
| | 19 | $C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$ | 61,62 | 6,80 |
| 20 | 20 | $C_{14}H_{23}NO_3Cl_2$ | 51,86 | 7,15 |
| | 21 | $C_{18}H_{24}NO_2Cl$ | 67,17 | 7,52 |
| | 22 | $C_{22}H_{29}Cl_2NO_2$ | 64,39 | 7,12 |
| | 23 | $C_{21}H_{29}Cl_3NO_2$ | 56,32 | 6,53 |
| | 24 | $C_{15}H_{23}Cl_2NO_2$ | 56,26 | 7,24 |
| 25 | 25 | $C_{19}H_{23}ClF_3NO_2$ | 58,54 | 5,95 |

Tabla II

cos Correspondientes a los Ejemplos 7 a 72

| <u>Calculado</u> | | | <u>Encontrado</u> | | |
|------------------|----------|----------|-------------------|----------|----------|
| <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> |
| 64,75 | 7,81 | 4,72 | 63,97 | 7,52 | 4,51 |
| 68,65 | 8,07 | 4,00 | 68,46 | 8,16 | 4,03 |
| 71,73 | 7,69 | 4,65 | 71,59 | 7,70 | 4,58 |
| 62,57 | 7,88 | 3,65 | 62,51 | 7,68 | 3,73 |
| 77,02 | 8,93 | 4,28 | 76,89 | 8,95 | 4,17 |
| 67,95 | 7,80 | 4,17 | 67,73 | 7,79 | 4,06 |
| 67,10 | 6,97 | 3,73 | 67,33 | 6,89 | 3,88 |
| 67,94 | 7,80 | 4,17 | 67,90 | 7,78 | 3,72 |
| 61,87 | 8,16 | 5,15 | 61,13 | 8,05 | 4,99 |
| 51,30 | 6,46 | 4,27 | 51,24 | 6,42 | 4,41 |
| 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,42 | 6,77 | 3,88 |
| 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,72 | 6,89 | 3,88 |
| 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,56 | 6,68 | 3,83 |
| 51,86 | 7,15 | 4,32 | 51,85 | 7,17 | 4,40 |
| 67,17 | 7,52 | 4,35 | 67,22 | 7,56 | 4,31 |
| 64,39 | 7,12 | 3,41 | 64,10 | 7,28 | 3,57 |
| 56,32 | 6,53 | 6,25 | 56,07 | 6,47 | 6,24 |
| 56,26 | 7,24 | 4,37 | 56,00 | 7,23 | 4,30 |
| 58,54 | 5,95 | 3,59 | 58,35 | 6,00 | 3,75 |

Tabla II (continuación)

| Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | | N | Encontrado | | N | |
|-------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|-------|------------|-------|-------|------|
| | | C | H | | C | H | | |
| 5 | 26 | $C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$ | 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,51 | 6,85 | 3,64 |
| | 27 | $C_{18}H_{23}Cl_2NO_2$ | 60,68 | 6,51 | 3,93 | 60,75 | 6,58 | 3,96 |
| | 23 | $C_{19}H_{25}N_1O_3$ | 72,35 | 7,79 | 4,44 | 72,23 | 7,99 | 4,39 |
| | 29 | $C_{34}H_{46}O_5Cl_2N_2$ | 64,45 | 7,32 | 4,42 | 64,75 | 7,19 | 4,66 |
| | 30 | $C_{17}H_{29}NO_4$ | 65,57 | 9,36 | 4,50 | 65,53 | 8,86 | 4,46 |
| 10 | 31 | $C_{17}H_{21}Cl_2NO_2$ | 59,67 | 6,18 | 4,09 | 59,62 | 6,23 | 4,11 |
| | 32 | $C_{20}H_{25}Cl_2NO_2$ | 62,83 | 6,59 | 3,66 | 62,52 | 6,60 | 3,31 |
| | 33 | $C_{40}H_{58}Cl_2N_2O_5$ | 66,93 | 8,14 | 3,90 | 67,19 | 8,03 | 3,76 |
| | 34 | $C_{22}H_{30}N_2O_2$ | 74,54 | 8,53 | 7,90 | 74,36 | 8,61 | 8,03 |
| | 35 | $C_{44}H_{56}Cl_2N_2O_5$ | 69,00 | 7,63 | 3,66 | 68,59 | 7,72 | 3,70 |
| | 36 | $C_{23}H_{30}NO_2Cl$ | 71,21 | 7,79 | 3,61 | 71,26 | 7,82 | 3,42 |
| | 37 | $C_{19}H_{32}NO_2Cl$ | 66,74 | 9,43 | 4,10 | 66,72 | 9,46 | 3,98 |
| | 38 | $C_{18}H_{22}N_1O_2Cl_1$ | 67,60 | 6,93 | 4,38 | 67,28 | 6,96 | 4,37 |
| | 39 | $C_{27}H_{33}N_3O_{10}$ | 57,96 | 5,94 | 7,51 | 57,71 | 5,82 | 7,30 |
| | 20 | 40 | $C_{17}H_{27}NO_2$ | 73,61 | 9,01 | 5,05 | 73,32 | 9,64 |
| 25 | 41 | $C_{22}H_{27}NO_6$ | 65,82 | 6,78 | 3,49 | 65,84 | 6,77 | 3,42 |
| | 42 | $C_{22}H_{33}NO_7$ | 62,59 | 7,85 | 3,31 | 62,15 | 7,68 | 3,15 |
| | 43 | $C_{17}H_{27}NO_4$ | 65,99 | 6,00 | 4,53 | 65,15 | 8,77 | 4,33 |
| | 44 | $C_{20}H_{35}Cl_3N_3O_4$ | 49,24 | 7,23 | 8,61 | 49,18 | 6,99 | 8,85 |
| | 45 | $C_{16}H_{26}ClNO_3$ | 60,85 | 8,30 | 4,43 | 60,71 | 8,12 | 4,34 |

Tabla II (continuación)

| | Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | |
|---|-------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| | | | C | H |
| 5 | 26 | $C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$ | 61,62 | 6,80 |
| | 27 | $C_{18}H_{23}Cl_2NO_2$ | 60,68 | 6,51 |
| | 28 | $C_{19}H_{25}N_1O_3$ | 72,35 | 7,79 |
| | 29 | $C_{34}H_{46}O_5Cl_2N_2$ | 64,46 | 7,32 |
| | 10 | 30 | $C_{17}H_{29}NO_4$ | 65,57 |
| | 31 | $C_{17}H_{21}Cl_2NO_2$ | 59,67 | 6,18 |
| | 32 | $C_{20}H_{25}Cl_2NO_2$ | 62,83 | 6,59 |
| | 33 | $C_{40}H_{58}Cl_2N_2O_5$ | 66,93 | 8,14 |
| | 34 | $C_{22}H_{30}N_2O_2$ | 74,54 | 8,53 |
| | 15 | 35 | $C_{44}H_{58}Cl_2N_2O_5$ | 69,00 |
| | 36 | $C_{23}H_{30}NO_2Cl$ | 71,21 | 7,79 |
| | 37 | $C_{19}H_{32}NO_2Cl$ | 66,74 | 9,43 |
| | 38 | $C_{18}H_{22}N_1O_2Cl_1$ | 67,60 | 6,93 |
| | 39 | $C_{27}H_{33}N_3O_{10}$ | 57,96 | 5,94 |
| | 20 | 40 | $C_{17}H_{27}NO_2$ | 73,61 |
| | 41 | $C_{22}H_{27}NO_6$ | 65,82 | 6,78 |
| | 42 | $C_{22}H_{33}NO_7$ | 62,39 | 7,85 |
| | 43 | $C_{17}H_{27}NO_4$ | 65,99 | 8,80 |
| | 44 | $C_{20}H_{35}Cl_3N_3O_4$ | 49,24 | 7,23 |
| | 25 | 45 | $C_{16}H_{26}ClNO_3$ | 60,85 |

la II (continuación)

| | <u>Calculado</u> | | | <u>Encontrado</u> | | |
|---|------------------|----------|----------|-------------------|----------|----------|
| | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> |
| | 61,62 | 6,80 | 3,78 | 61,51 | 6,85 | 3,64 |
| | 60,68 | 6,51 | 3,93 | 60,75 | 6,58 | 3,96 |
| | 72,35 | 7,79 | 4,44 | 72,23 | 7,99 | 4,39 |
| 2 | 64,45 | 7,32 | 4,42 | 64,75 | 7,19 | 4,66 |
| | 65,57 | 9,30 | 4,50 | 65,53 | 8,86 | 4,46 |
| | 59,67 | 6,18 | 4,09 | 59,62 | 6,23 | 4,11 |
| | 62,83 | 6,59 | 3,66 | 62,52 | 6,60 | 3,31 |
| 5 | 66,93 | 8,14 | 3,90 | 67,19 | 8,03 | 3,76 |
| | 74,54 | 8,53 | 7,90 | 74,36 | 8,61 | 8,03 |
| 5 | 69,00 | 7,63 | 3,66 | 68,59 | 7,72 | 3,70 |
| | 71,21 | 7,79 | 3,61 | 71,26 | 7,88 | 3,42 |
| | 66,74 | 9,43 | 4,10 | 66,72 | 9,46 | 3,98 |
| 1 | 67,60 | 6,93 | 4,38 | 67,28 | 6,96 | 4,37 |
| | 57,96 | 5,94 | 7,51 | 57,71 | 5,82 | 7,30 |
| | 73,61 | 9,81 | 5,05 | 73,32 | 9,64 | 4,94 |
| | 65,82 | 6,78 | 3,49 | 65,84 | 6,77 | 3,42 |
| | 62,33 | 7,85 | 3,31 | 62,15 | 7,68 | 3,15 |
| | 65,99 | 5,80 | 4,53 | 65,15 | 8,77 | 4,33 |
| 4 | 49,24 | 7,23 | 8,61 | 49,18 | 6,99 | 8,85 |
| | 60,85 | 8,30 | 4,43 | 60,71 | 8,12 | 4,34 |

Tabla II (continuación)

| Ejemplo | Número | Fórmula | Calculado | | N | Encontrado | | N |
|---------|--------|--------------------------|----------------------|-------|------|------------|-------|------|
| | | | C | H | | C | H | |
| 5 | 46 | $C_{25}H_{28}ClNO_2$ | 73,25 | 6,88 | 3,42 | 72,59 | 6,99 | 3,43 |
| | 47 | $C_{17}H_{23}NO_2$ | 74,69 | 8,48 | 5,12 | 74,21 | 8,50 | 5,02 |
| | 48 | $C_{18}H_{29}NO_3$ | 70,32 | 9,51 | 4,56 | 70,15 | 9,41 | 4,56 |
| | 49 | $C_{18}H_{28}N_2O_3$ | 67,47 | 8,51 | 8,74 | 67,35 | 8,75 | 8,65 |
| | 50 | $C_{18}H_{27}NO_3$ | 70,73 | 8,91 | 4,59 | 70,71 | 8,91 | 4,76 |
| | 51 | $C_{18}H_{25}NO_3$ | 71,26 | 8,30 | 4,62 | 71,34 | 8,23 | 4,46 |
| | 52 | $C_{22}H_{34}ClNO_2$ | 69,54 | 9,02 | 3,69 | 69,26 | 8,95 | 3,73 |
| | 53 | $C_{19}H_{29}NO_2$ | 75,21 | 9,63 | 4,62 | 75,04 | 9,55 | 4,60 |
| | 54 | $C_{16}H_{25}ClNO_3$ | 60,46 | 6,68 | 4,41 | 59,81 | 8,05 | 4,47 |
| | 55 | $C_{16}H_{23}ClNO_3$ | 58,79 | 4,03 | 4,03 | 58,54 | 7,70 | 3,93 |
| | 56 | $C_{17}H_{26}NO_2$ | 69,58 | 8,90 | 3,86 | 69,29 | 8,89 | 4,20 |
| | 57 | $C_{21}H_{32}NO_4$ | 65,96 | 8,07 | 3,20 | 66,31 | 7,85 | 3,25 |
| | 58 | $C_{24}H_{35}ClNO_4$ | 70,48 | 8,73 | 3,57 | 69,38 | 8,64 | 3,45 |
| | 59 | $C_{23}H_{34}ClNO_2$ | 58,02 | 8,35 | 4,83 | 57,66 | 8,27 | 4,61 |
| | 20 | 60 | $C_{17}H_{28}ClNO_3$ | 61,90 | 8,56 | 4,25 | 61,37 | 8,44 |
| 61 | | $C_{17}H_{25}NO_3$ | 69,59 | 9,27 | 4,77 | 69,66 | 9,24 | 4,65 |
| 62 | | $C_{15}H_{20}Cl_2NO_2$ | 51,00 | 7,42 | 7,93 | 51,19 | 7,32 | 8,02 |
| 25 | 63 | $C_{17}H_{24}ClNO_3$ | 62,67 | 7,42 | 4,30 | 62,58 | 7,40 | 4,20 |
| | 64 | $C_{19}H_{26}ClNO_2$ | 67,94 | 7,80 | 4,17 | 67,76 | 7,78 | 4,21 |
| | 65 | $C_{12}H_{23}Cl_3N_2O_3$ | 41,22 | 6,63 | 8,01 | 42,27 | 6,27 | 8,09 |

Tabla II (continuación)

| | Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | |
|----|-------------------|--------------------------|-----------|------|
| | | | C | H |
| 5 | 46 | $C_{25}H_{28}ClNO_2$ | 73,25 | 6,88 |
| | 47 | $C_{17}H_{23}NO_2$ | 74,69 | 8,48 |
| | 48 | $C_{18}H_{29}NO_3$ | 70,32 | 9,51 |
| | 49 | $C_{18}H_{26}N_2O_3$ | 67,47 | 8,81 |
| 10 | 50 | $C_{18}H_{27}NO_3$ | 70,73 | 8,91 |
| | 51 | $C_{18}H_{25}NO_3$ | 71,26 | 8,30 |
| | 52 | $C_{22}H_{34}ClNO_2$ | 69,54 | 9,02 |
| | 53 | $C_{19}H_{29}NO_2$ | 75,21 | 9,63 |
| | 54 | $C_{16}H_{23}ClNO_3$ | 60,46 | 5,68 |
| 15 | 55 | $C_{17}H_{26}ClNO_2$ | 58,79 | 4,03 |
| | 56 | $C_{21}H_{32}NO_4$ | 69,58 | 8,90 |
| | 57 | $C_{24}H_{35}ClNO_4$ | 65,96 | 8,07 |
| | 58 | $C_{23}H_{34}ClNO_2$ | 70,48 | 8,73 |
| | 59 | $C_{14}H_{24}ClNO_3$ | 58,02 | 8,35 |
| 20 | 60 | $C_{17}H_{28}ClNO_3$ | 61,90 | 8,56 |
| | 61 | $C_{17}H_{25}NO_3$ | 69,59 | 9,27 |
| | 62 | $C_{15}H_{20}Cl_2NO_2$ | 51,00 | 7,42 |
| | 63 | $C_{17}H_{24}ClNO_3$ | 62,67 | 7,42 |
| | 64 | $C_{19}H_{26}ClNO_2$ | 67,94 | 7,80 |
| 25 | 65 | $C_{12}H_{23}Cl_3N_2O_3$ | 41,22 | 6,63 |

Tabla II (continuación)

| <u>Calculado</u> | | | <u>Encontrado</u> | | |
|------------------|----------|----------|-------------------|----------|----------|
| <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> |
| 73,25 | 6,88 | 3,42 | 72,59 | 6,99 | 3,43 |
| 74,69 | 8,48 | 5,12 | 74,21 | 8,50 | 5,02 |
| 70,32 | 9,51 | 4,56 | 70,15 | 9,41 | 4,56 |
| 67,47 | 8,81 | 8,74 | 67,35 | 8,75 | 8,65 |
| 70,73 | 8,91 | 4,59 | 70,71 | 8,91 | 4,76 |
| 71,26 | 8,30 | 4,62 | 71,34 | 8,23 | 4,46 |
| 69,54 | 9,02 | 3,69 | 69,26 | 8,95 | 3,73 |
| 75,21 | 9,63 | 4,62 | 75,04 | 9,55 | 4,60 |
| 60,46 | 8,88 | 4,41 | 59,81 | 8,05 | 4,47 |
| 58,79 | 4,03 | 4,03 | 58,54 | 7,70 | 3,93 |
| 69,58 | 8,90 | 3,86 | 69,29 | 8,89 | 4,20 |
| 65,96 | 8,07 | 3,20 | 66,31 | 7,85 | 3,25 |
| 70,48 | 8,73 | 3,57 | 69,98 | 8,64 | 3,45 |
| 58,02 | 8,35 | 4,83 | 57,68 | 8,27 | 4,81 |
| 61,90 | 8,56 | 4,25 | 61,37 | 8,44 | 4,01 |
| 69,59 | 9,27 | 4,77 | 69,66 | 9,24 | 4,65 |
| 51,00 | 7,42 | 7,93 | 51,19 | 7,32 | 8,02 |
| 62,67 | 7,42 | 4,30 | 62,58 | 7,40 | 4,20 |
| 67,94 | 7,80 | 4,17 | 67,76 | 7,78 | 4,21 |
| 41,22 | 6,63 | 8,01 | 42,27 | 6,27 | 8,09 |

Tabla II (continuación)

| Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | | Encontrado | | N |
|-------------------|--|-----------|------|------------|------|------|
| | | C | H | C | H | |
| 66 | C ₂₀ H ₂₈ ClNO ₃ | 65,65 | 7,71 | 65,37 | 7,67 | 3,75 |
| 67 | C ₁₉ H ₂₅ ClNO ₃ | 64,86 | 7,45 | 64,83 | 7,35 | 4,23 |
| 68 | C ₁₈ H ₂₉ NO ₃ | 70,32 | 9,51 | 70,40 | 9,58 | 4,59 |
| 69 | C ₂₁ H ₃₄ ClNO ₃ | 65,69 | 8,93 | 65,78 | 8,77 | 3,60 |
| 70 | C ₁₈ H ₃₀ ClNO ₄ | 60,07 | 8,40 | 60,04 | 8,28 | 3,81 |
| 71 | C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ Cl | 68,65 | 8,06 | 68,28 | 8,06 | 3,85 |
| 72 | C ₁₆ H ₂₄ NO ₂ Cl | 64,53 | 8,12 | 64,40 | 8,17 | 4,55 |

5

15

20

25

22.10.75

Tabla II (continuación)

| Ejemplo Número | Fórmula Empírica | Calculado | | |
|-------------------|---------------------|----------------------|-------|------|
| | | C | H | |
| 5 | 66 | $C_{20}H_{28}ClNO_3$ | 65,65 | 7,71 |
| | 67 | $C_{19}H_{26}ClNO_3$ | 64,86 | 7,45 |
| | 68 | $C_{18}H_{29}NO_3$ | 70,32 | 9,51 |
| | 69 | $C_{21}H_{34}ClNO_3$ | 65,69 | 8,93 |
| 10 | 70 | $C_{18}H_{30}ClNO_4$ | 60,07 | 8,40 |
| | 71 | $C_{20}H_{28}NO_2Cl$ | 68,65 | 8,06 |
| | 72 | $C_{16}H_{24}NO_2Cl$ | 64,53 | 8,12 |

15

20

25

Tabla II (continuación)

| <u>Calculado</u> | | | <u>Encontrado</u> | | |
|------------------|----------|----------|-------------------|----------|----------|
| <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> |
| 65,65 | 7,71 | 3,83 | 65,37 | 7,67 | 3,75 |
| 64,86 | 7,45 | 3,98 | 64,83 | 7,35 | 4,23 |
| 70,32 | 9,51 | 4,56 | 70,40 | 9,58 | 4,59 |
| 65,69 | 8,93 | 3,65 | 65,78 | 8,77 | 3,60 |
| 60,07 | 8,40 | 3,89 | 60,04 | 8,28 | 3,81 |
| 68,65 | 8,06 | 4,00 | 68,28 | 8,06 | 3,85 |
| 64,53 | 8,12 | 4,70 | 64,40 | 8,17 | 4,55 |

vía rectal, el vehículo puede comprender una base para supositorios, p. ej., manteca de cacao, o un glicérido.

5 Ventajosamente, las composiciones se formulan en forma de unidades de dosificación, estando adaptada cada unidad para suministrar una dosis fija de ingredien-
tes activos. Las tabletas ordinarias, tabletas recubiertas, cápsulas, ampollas y supositorios son ejemplos de formas unitarias de dosificación preferidas de acuerdo con la invención. Cada unidad de dosificación adaptada
10 para administración oral puede contener convenientemente de 10 a 40 mg del ingrediente activo; cada unidad de dosificación adaptada para administración intracardial o intravenosa puede contener convenientemente de 1 a 2 mg por cm³ del ingrediente activo; mientras que cada
15 unidad de dosificación adaptada para administración intramuscular puede contener convenientemente de 5 a 10 mg por cm³ del ingrediente activo.

Ejemplos de composiciones comprendidas dentro de los intervalos preferidos son los siguientes:

20

Cápsulas

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por Cápsula</u> |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Ingrediente activo | 10,00 mg |
| 2. Lactosa | 146,000 mg |
| 3. Estearato de magnesio | 4,000 mg |

25

Procedimiento

1. Se mezclan 1, 2 y 3.
2. Se muele esta mezcla y se mezcla de nuevo.
3. Esta mezcla molida se introduce luego en cápsulas de gelatina dura del nº 1.

5

Tabletas

| | <u>Ingredientes</u> | <u>Mg./Tableta</u> |
|----|--------------------------|--------------------|
| | 1. Ingrediente activo | 10,0 mg |
| | 2. Almidón de maíz | 20,0 mg |
| | 3. Kelacid | 20,0 mg |
| 10 | 4. Keltose | 20,0 mg |
| | 5. Estearato de magnesio | 1,3 mg |

Procedimiento

1. Se mezclan 1, 2, 3 y 4.
- 15 2. Se añade suficiente agua, por porciones, a la mezcla de la etapa Nº 1, con agitación cuidadosa después de cada adición. Tales adiciones de agua y agitaciones se continúan hasta que la masa tiene una consistencia que permite su conversión en gránulos húmedos.
- 20 3. La masa húmeda se convierte en gránulos, haciéndola pasar a través del granulador oscilante, utilizando un tamiz de 2,38 mm de abertura.
4. Los gránulos húmedos se secan después en una estufa a 60°C.
- 25 5. Los gránulos secados se hacen pasar luego a través de un granulador oscilante, utilizando un tamiz de 1,68

mm de abertura

6. Los gránulos secos se lubrican con 0,5% de estearato de magnesio.
7. Los gránulos lubricados se comprimen en una prensa adecuada para producción de tabletas.

5

Inyección Intravenosa

Ingredientes

Por ml

1. Ingrediente activo 1,0 mg
2. Solución tampón de pH 4,0 cantidad suficiente para 1,0 ml

10

Procedimiento

1. Se disuelve el ingrediente activo en la solución tampón
2. Se filtra asépticamente la solución de la etapa N° 1.
3. La solución estéril se introduce a continuación en condiciones asépticas en ampollas estériles.
4. Las ampollas se cierran herméticamente en condiciones asépticas.

15

Inyección intramuscular

Ingredientes

Por ml.

1. Ingrediente activo 5,0 mg
2. Solución tampón isotónica de pH 4,0 cantidad suficiente para 1,0 ml.

20

Procedimiento

1. Se disuelve el ingrediente activo en la solución tampón.
2. Se filtra asépticamente la solución de la etapa N° 1.

25

3. La solución estéril se introduce a continuación en condiciones asépticas en ampollas estériles.
4. Las ampollas se cierran herméticamente en condiciones asépticas.

5

Supositorios

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por Supositorio</u> |
|--------------------------|------------------------|
| 1. Ingrediente activo | 10,0 mg |
| 2. Polietilenglicol 1000 | 1350,0 mg |
| 3. Polietilenglicol 4000 | 450,0 mg |

10

Procedimiento

1. Se funden 2 y 3 juntos y se agita hasta uniformidad.
2. Se disuelve el ingrediente Nº 1 en la masa fundida de la etapa 1 y se agita hasta uniformidad.
3. Se vierte la masa fundida de la etapa 2 en moldes para supositorios, y se enfría.
4. Se retiran los supositorios del molde y se envuelven.

15

Por consiguiente, uno de los objetos de esta invención está constituido por composiciones farmacéuticas que poseen actividad inhibidora de la arritmia cardíaca y una actividad mínima bloqueante beta-adrenérgica, en formas de dosificación unitarias que comprenden un vehículo farmacéutico y una cantidad inhibidora de la arritmia cardíaca de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

25

Diversas modificaciones y condiciones equivalen-

tes serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden emplearse o realizarse en los compuestos, el método, y las composiciones de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la misma, y por esta razón debe
5 entenderse que la invención está limitada únicamente por el alcance de las reivindicaciones del apéndice.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de America, el 25 de Octubre de 1974, bajo el Nº 518.122, y el 2 de Octubre de 1975, bajo
10 el Nº 618.984, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

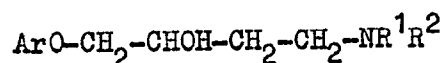
15

REIVINDICACIONES

20

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

1ª.- Un procedimiento para preparar 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles eficaces contra las arritmias cardíacas, que tienen la fórmula

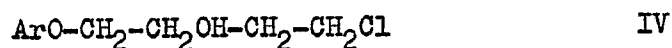


5

10

15

en la que: Ar se selecciona del grupo constituido por 1-naftilo, 2-naftilo, inden-4(ó 5-)ilo, 3-(ó 5-)cloro-2-piridilo, fenilo, fenilo monosustituido y fenilo disustituido; R¹ se selecciona del grupo constituido por alcoholo inferior, fenilo, fenilalcoholo, 2-hidroximetil-2-propilo, adamantilo y cicloalcoholo inferior; R² se selecciona de entre hidrógeno y alcoholo inferior; R¹ y R², junto con el nitrógeno adyacente, forman un resto heterocíclico, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables caracterizado por mezclar, calentar y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



y un compuesto de la fórmula

20



en donde Ar y R¹ y R² son como se ha definido anteriormente para formar los 1-ariloxi-4-amino-2-butanoles.

25

2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en el que Ar es 1-naftil.

3ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª,
en el que Ar es fenilo monosustituido.

4ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª,
en el que el fenilo monosustituido es 2-metoxifenilo.

5

5ª.- El procedimiento de la reivindicación 2ª,
en el que R¹ es ciclohexilo y R² es hidrógeno.

6ª.- El procedimiento de la reivindicación 2ª,
en el que R¹ es isopropilo y R² es hidrógeno.

10

7ª.- El procedimiento de la reivindicación 2ª,
en el que R¹ es ciclopentilo y R² es hidrógeno.

8ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª,
en el que el grupo fenilo monosustituido es 2-etoxifenilo
y R¹ y R², junto con el nitrógeno adyacente, forman el grupo ftalimida.

15

9ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª,
en el que Ar es 5-cloro-2-piridilo, R¹ es isopropilo, y
R² es hidrógeno.

10ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ARILLOXI-
-4-AMINO-2-BUTANOLIS.

20

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

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas
escritas a máquina por una sola cara.

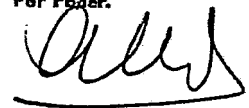
5

Madrid,

P.A.

18 NOV. 1975

Alberto de Eizaburu
Per Feder.



5-11-75
jui

- 43 -