

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 SET. 1977

**PATENTE DE INVENCION**

NUMERO	450.247
FECHA DE PRESENTACION	28-7-76

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
31678/75	29-7-75	Gran Bretaña.

67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C   A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION.

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,3-BENCENODIMETANOL.

71 SOLICITANTE (S)

ALLEN & HANBURYS LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Three Colts Lane, Bethnal Green, London E2 6LA, Inglaterra.

75 INVENTOR (ES)

John Bradshaw y Ian Collins, ambos británicos.

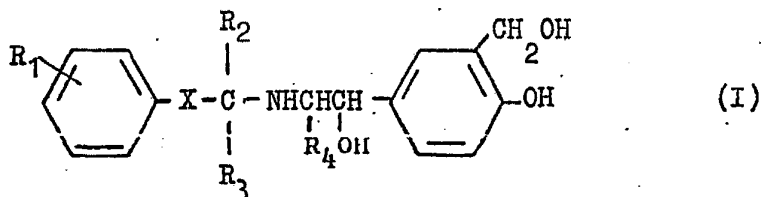
73 TITULAR (ES)

72 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que poseen actividad estimulante de los adrenoceptores  $\beta_2$  y a procedimientos para su producción.

5 De acuerdo con la invención, se proporcionan como nuevos compuestos los de fórmula general (I):



10 donde puede haber presentes uno o más sustituyentes  $R_1$ , donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente fluor o cloro, un grupo trifluorometilo o un grupo  $-NR_5R_6$  donde  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo acilo, preferiblemente el resto de un ácido alcanoico  $C_1-C_6$ ;

15 X representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono;

20  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo y

25  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En un aspecto de la invención, los compuestos preferidos son aquellos donde:

30  $R_1$  representa halógeno, en especial cloro o fluor; dialquilamino, preferiblemente dimetilamino, alquilamino, preferi-

1 blemente etilamino, acilamino, preferiblemente acetilami-  
no y trifluormetilo;

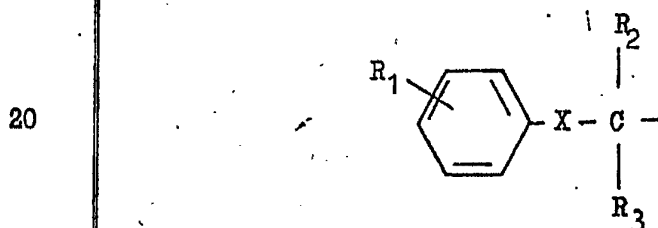
X representa el grupo  $-(CH_2)_n$ , donde n representa 2, 3 ó 4  
o representa un grupo  $-CH_2-C(CH_3)_2$  o  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ;

5  $R_2$  y  $R_3$  representan ambos hidrógeno o alquilo, en particu-  
lar metilo o etilo y

$R_4$  representa hidrógeno o alquilo, preferiblemente metilo.

En otro aspecto de la invención, los significados pre-  
feridos para  $R_1$  son los siguientes: Halógeno, preferiblemen-  
10 te cloro o fluor y dialquilamino, preferiblemente dimetilami-  
no. De preferencia estos grupos  $R_1$  se encuentran en la posi-  
ción para aunque, cuando  $R_1$  es un átomo de fluor, puede encontrarse  
en las posiciones orto o meta. Preferiblemente X representa  
15  $-(CH_2)_n-$ , donde n es 2 ó 3. Preferiblemente  $R_2$  y  $R_3$  son hi-  
drógeno o alquilo, preferiblemente metilo y  $R_4$  representa  
preferiblemente hidrógeno.

Los significados preferidos específicos del grupo



son los siguientes:

3-(4-fluorfenil)-1-metilpropilo

25 3-(4-clorofenil)-1-metilpropilo

3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilpropilo

3-(2-fluorfenil)-1-metilpropilo

3-(3-fluorfenil)-1-metilpropilo

3-(4-fluorfenil)propilo

30 3-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilpropilo

3-(4-trifluormetil)-1-metilpropilo

1 4-(4-fluorfenil)-1-metilbutilo.

5 Hemos encontrado que los compuestos de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, difieren de los estimulantes adrenorreceptores  $\beta_2$  selectivos conocidos en que son más activos sobre los músculos lisos respiratorios que sobre los músculos del esqueleto y por lo tanto actúan como broncodilatadores a dosis que reducen al mínimo los efectos indeseables de temblores.

10 La relativa selectividad de acción de los compuestos de fórmula (I) sobre los músculos lisos respiratorios, en contraposición a los músculos del esqueleto, es claramente demostrada en el gato anestesiado que ha experimentado una vagotomía bilateral. El compuesto se inyecta a través de una vena yugular canulada y los efectos sobre los músculos lisos respiratorios, los músculos del esqueleto, la presión sanguínea y el ritmo cardiaco son medidos simultáneamente.

15 La actividad  $\beta$ -estimulante de los músculos lisos respiratorios fue analizada midiendo el efecto de los compuestos en la prevención de los aumentos de la presión en los conductos del aire, inducidos por la 5-hidroxitriptamina. La presión en los conductos del aire fue medida utilizando una modificación de la técnica de Dixon y Brodie (J. Physiology, 31, 97-173, 1903).

20 La actividad  $\beta$ -estimulante sobre los músculos del esqueleto fue examinada midiendo el efecto de los compuestos en la reducción de la tensión del músculo soleo izquierdo, desarrollada durante el tétanos submáximo. El procedimiento está descrito por Bowman y Nott, Br. J. Pharmac., 38, 37-49, 1970.

30

1 La presión sanguínea fue determinada en una arteria carótida común y el ritmo cardiaco medido mediante un taquímetro instantáneo disparado por la presión del pulso.

5 Se utilizó (-) isoprenalina como compuesto de referencia en todos los experimentos.

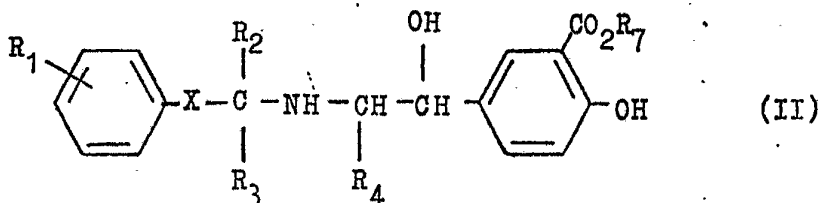
Los compuestos de la invención también son eficaces como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos.

10 Los compuestos de la invención contienen centros asimétricos y la invención cubre todos los diastereoisómeros y enantiómeros posibles.

15 La invención también se extiende a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Estas sales son las sales de adición de ácido, por ejemplo sales con ácidos inorgánicos como hidroclozuros y sulfatos y sales con ácidos orgánicos como acetatos. Otras sales son las de metales alcalinos, v.g. sales sódicas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante diversos procedimientos y más adelante se dan ejemplos de estos procedimientos.

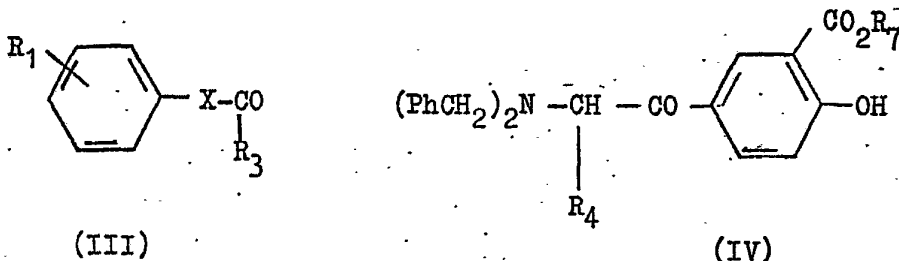
20 (1) Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (II):



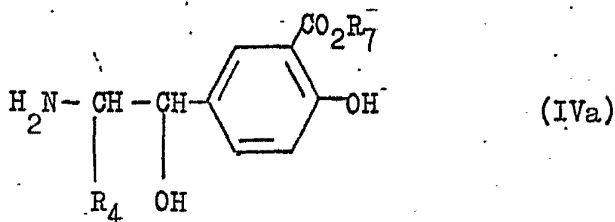
30 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados dados anteriormente y  $R_7$  representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con un agente reductor tal como un hidruro metálico complejo, por ejemplo hidruro de litio y aluminio o

1 dihidro-bi(2-metoxietoxi)aluminato sódico, en un disolvente  
aprótico como un éter, por ejemplo éter dietílico, dioxano,  
tetrahidrofurano o éter dimetílico de dietilenglicol o un  
5 hidrocaburo como benceno o borohidruro de calcio, litio o  
sodio, en un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior,  
por ejemplo etanol.

El compuesto de fórmula (II) anterior puede ser prepara-  
do por alquilación reductiva de una amina de fórmula (IV)  
con una cetona o aldehído de fórmula (III):

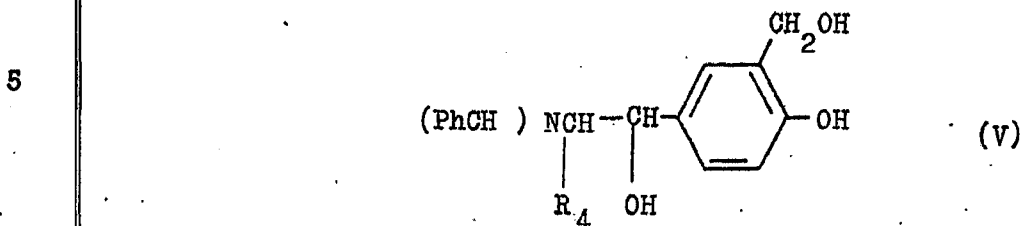


donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X y  $R_7$  tienen el significado dado anterior-  
mente, con hidrógeno en presencia de un catalizador, por  
ejemplo un catalizador de metal noble como paladio, platino  
o mezclas de los mismos, en presencia de un disolvente como  
20 un alcohol, preferiblemente etanol. En lugar del compuesto  
de fórmula (IV), el correspondiente aminoalcohol secunda-  
rio (IVa):



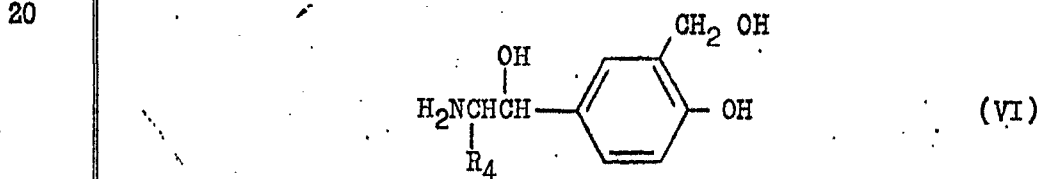
30 puede ser reductivamente alquilado con un compuesto de fór-  
mula (III) en presencia de un agente reductor, tal como un  
hidruro metálico complejo, en especial cianoborohidruro só-  
dico.

1 (2) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser  
preparados por alquilación reductiva de una amina de fórmula (V):



10 donde  $R_4$  tiene el significado dado anteriormente, con una  
cetona o un aldehído de fórmula (III), donde  $R_1$  y  $R_3$  tienen  
el significado dado anteriormente, con hidrógeno en presen-  
15 cia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal  
noble tal como paladio y platino o mezclas de los mismos,  
en un disolvente como un alcohol, preferiblemente etanol. En  
lugar del compuesto de fórmula (V), puede utilizarse la co-  
rrespondiente  $\alpha$ -aminoacetona.

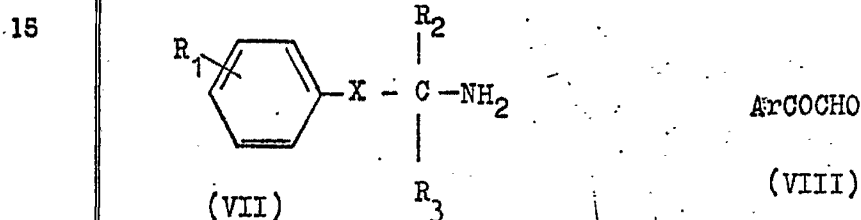
20 (3) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser  
preparados por alquilación reductiva de una amina de fórmula  
(VI):



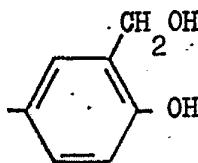
25 donde  $R_4$  tiene el significado dado anteriormente, con una  
cetona o un aldehído de fórmula (III), mediante un proce-  
dimiento de hidrogenación catalítica como se ha descrito en  
(1) o (2) o mediante el uso de un agente reductor tal como  
un hidruro metálico complejo, en especial borohidruro sódico  
30 o potásico, en un disolvente como un alcohol, preferible-

1 mente metanol o etanol. Este procedimiento está relacionado  
con el de (2) anterior ya que el compuesto de fórmula (VI)  
puede ser preparado por desbencilación del compuesto de fór-  
mula (V), por ejemplo con hidrógeno en presencia de un cata-  
5 lizador de metal noble. En estos procedimientos, los grupos  
fenólicos de los compuestos (V) y (VI) pueden ser protegidos  
por ejemplo en forma de ésteres o éteres, tal como un aceta-  
to o un éter bencílico, grupos que posteriormente pueden ser  
separados por tratamiento por ejemplo con un ácido o por hi-  
10 drogenación catalítica.

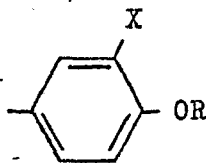
(4) Los compuestos de fórmula (I) donde  $R_4$  es hidró-  
geno también pueden ser preparados por reacción de una amina  
de fórmula (VII) con un fenilgloxal de fórmula (VIII):



20 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen los significados dados anterior-  
mente y Ar representa el grupo:



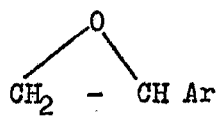
25 o un grupo convertible en éste, por ejemplo un grupo de fór-  
mula:



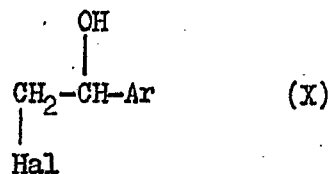
30

1 donde X representa un grupo  $\text{CO}_2\text{R}_7$  donde  $\text{R}_7$  representa un grupo alquilo y R representa un grupo aralquilo, preferiblemente un grupo bencilo, en un disolvente como un alcohol, preferiblemente etanol, con posterior reducción de la imina resultante por ejemplo con un hidruro metálico complejo o hidrógeno y un catalizador de metal noble. Si es necesario, el grupo éster  $\text{CO}_2\text{R}_7$  puede ser convertido en el grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  como parte del proceso de reducción utilizando el hidruro metálico complejo o en cualquier etapa conveniente. Cuando R es un grupo bencilo, entonces éste puede ser separado en una etapa de hidrogenación independiente o como parte de la etapa de reducción de la imina.

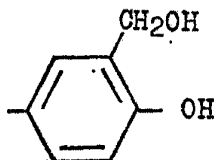
5  
10  
15 (5) Los compuestos de fórmula (I) donde  $\text{R}_4$  es hidrógeno también pueden ser preparados por reacción de una amina de fórmula (VII) con un epóxido de fórmula (IX) o una halohidrina de fórmula (X):



(IX)

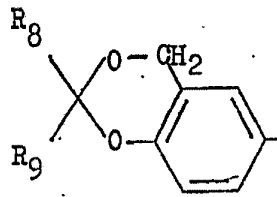


20 donde Ar representa el grupo:



25 o un grupo convertible en éste y Hal representa un átomo de halógeno, en un disolvente tal como un hidrocarburo, por ejemplo tolueno, o un alcohol como etanol.

30 En relación con este procedimiento, el grupo convertible en Ar puede ser un grupo de fórmula:



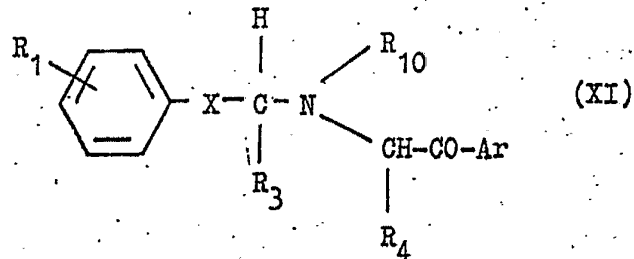
5

10

donde  $R_8$  y  $R_9$  pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-4}$  de cadena lineal o ramificada o bien  $R_8$  y  $R_9$  unidos forman una cadena metilénica  $-(CH_2)_n$  donde  $n$  es 3-5. Como etapa final en el procedimiento, este grupo se convierte en un grupo Ar por tratamiento con un ácido adecuado.

15

(6) Los compuestos de la invención donde  $R_2$  es hidrógeno también pueden ser preparados por hidrogenación del derivado de fórmula (XI):



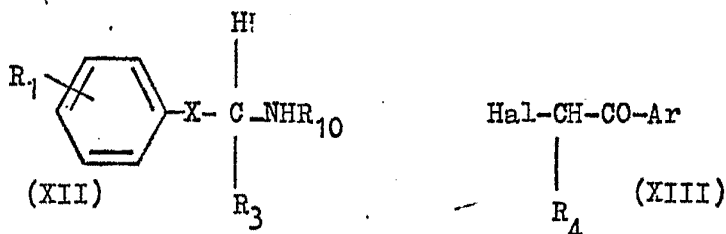
20

donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X y Ar tienen los significados dados y  $R_{10}$  representa hidrógeno o bencilo, en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble como platino, paladio o mezclas de los mismos, en un disolvente como un alcohol, por ejemplo etanol.

25

Los compuestos de fórmula (XI) pueden ser preparados por condensación de la amina de fórmula (XII) con una haloacetona de fórmula (XIII):

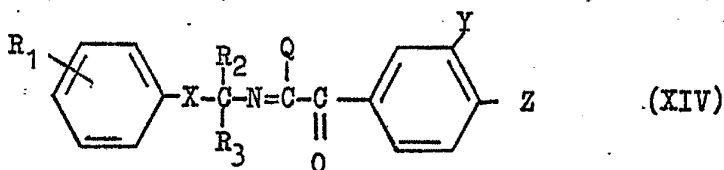
30



10

donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Hal$ ,  $Ar$  y  $R_{10}$  tienen los significados dados anteriormente, en un disolvente tal como un hidrocarburo, por ejemplo tolueno, una cetona como metiletilcetona, un alcohol como etanol o un hidrocarburo halogenado como cloroformo.

(7) En otro procedimiento, puede reducirse un intermedio de fórmula (XIV):



20

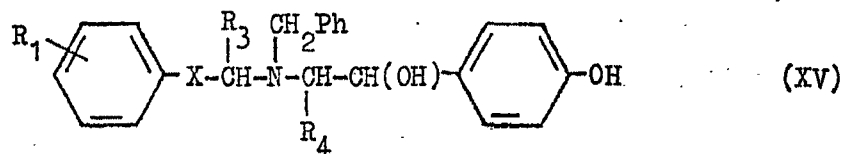
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen el significado dado anteriormente,  $Q$  representa halógeno e  $Y$  y  $Z$  son grupos convertibles en  $-CH_2OH$  y  $-OH$  respectivamente. Esta reducción puede ser efectuada con diborano o un hidruro metálico complejo como hidruro de litio y aluminio. El compuesto de fórmula (XIV) puede ser preparado por condensación de un haluro de benzoilo con un isocianuro apropiado.

25

(8) Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por hidroximetilación de un compuesto de fórmula (XV):

30

1



5

donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados dados anteriormente, con formaldehído o un compuesto que forme formaldehído, en presencia de una base fuerte y un borato de metal alcalino, con desbencilación posterior.

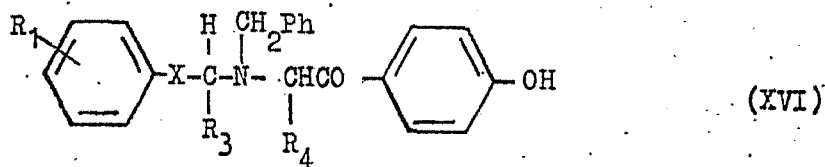
10

Para llevar a cabo la reacción, puede utilizarse el propio formaldehído o cualquier fuente adecuada de formaldehído tal como paraformaldehído. Se prefiere una solución acuosa de formaldehído, por ejemplo formalina al 40 %. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, preferiblemente un hidróxido metálico alcalino como hidróxido sódico y un borato metálico alcalino, en particular borato sódico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente.

15

20

(9) Los compuestos de fórmula (I) donde  $R_2$  es hidrógeno también pueden ser preparados por clorometilación de un compuesto de fórmula (XVI):

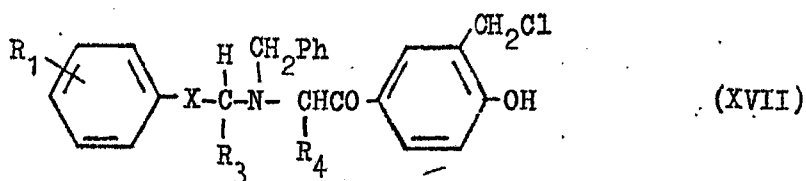


25

donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados dados anteriormente, con formaldehído y ácido clorhídrico, preferiblemente a la temperatura ambiente. El derivado clorometílico resultante de fórmula (XVII):

30

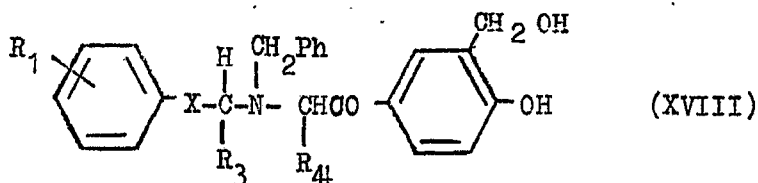
1



5

se hidroliza después con agua, preferiblemente calentando, para formar el derivado hidroximetílico (XVIII):

10



15

Por reducción de este compuesto con un agente reductor adecuado, por ejemplo un hidruro metálico complejo, como borohidruro sódico, seguido de separación del grupo N-bencilo, se obtiene el compuesto de fórmula (I).

20

Los compuestos de la invención pueden ser convertidos en otros compuestos de la invención por conversión, por ejemplo, de un grupo R<sub>1</sub> en otro grupo R<sub>1</sub> dentro de los significados dados. Así, R<sub>1</sub> = N-acilo puede ser convertido en R<sub>1</sub> = N-alquilo por reducción con un hidruro metálico complejo como se describe en el Ejemplo 16.

25

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que se caracterizan porque contienen un compuesto de la invención, preferiblemente en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden ser, por ejemplo, preparados sólidos o líquidos para uso oral o pueden encontrarse en forma de supositorios, inyecciones o en una forma adecuada para administración por inhalación.

30

1

La forma más conveniente de administración oral son las tabletas que pueden ser preparadas por métodos convencionales y pueden ser recubiertas si es necesario. También pueden utilizarse tabletas solubles adecuadas para administración sublingual.

5

Las inyecciones pueden ser formuladas con ayuda de vehículos y agentes fisiológicamente aceptables en forma de soluciones, suspensiones o como productos secos para su reconstitución antes del uso.

10

Para la administración por inhalación, las composiciones del invento pueden encontrarse en forma de un aerosol para inhalación dosificado, una solución o suspensión adecuada para nebulizaciones por medios mecánicos o un cartucho del que puede inhalarse la composición pulverizada con ayuda de un dispositivo adecuado.

15

La dosis a la cual se administran los ingredientes activos puede variar dentro de amplios límites. Una dosis diaria adecuada para uso sistémico oscila generalmente entre 1 y 100 mg. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas con ventaja para proporcionar una dosis dentro de este intervalo ya sea como unidad individual o como varias unidades.

20

Cuando se utiliza un aerosol para la broncodilatación, la dosis unitaria puede ser determinada colocando una válvula dosificadora en el envase aerosol de manera que dispense una cantidad medida en uso. Esta cantidad medida puede ser del orden de 50-1000 µg.

25

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

30

EJEMPLO 1

$\alpha^1$ -{3-(4-Fluorfenil)-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-  
1,3-bencenodimetanol

(a) Hidrocloruro de éster metílico de ácido 5-{2-{3-(4-  
fluorfenil)-1-metilpropil}amino}-1-hidroxietil}-2-hi-  
droxibenzoico

Se tratan 8,52 g de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-hidroxi-5-{bi(fenilmetil)amino}acetil}benzoico con 150 ml de solución de bicarbonato sódico al 8 % y la base libre se extrae tres veces en 100 ml de éter cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se evaporan y el aceite se disuelve en 250 ml de etanol que contiene 3,32 g de 4-(4-fluorfenil)-2-butanona. La solución se hidrogena a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente sobre una suspensión previamente reducida de óxido de paladio al 10 % en carbón (0,8 g) y óxido de platino al 5 % en carbón (0,8 g), hasta que la absorción de hidrógeno es completa. Se separan los catalizadores y el disolvente y el producto en 200 ml de éter se convierte en su sal hidrocloruro (5,96 g), p.f. 144-146°. Por recristalización en acetato de etilo-metanol se eleva el punto de fusión a 159-163°.

(b)  $\alpha^1$ -{3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

Se alcalinizan 2,66 g de hidrocloruro de éster metílico de ácido 5-{2-{3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil}amino}-1-hidroxietil}-2-hidroxibenzoico con 100 ml de solución de bicarbonato sódico al 8 % y la base libre se extrae tres veces en 100 ml de éter cada vez. Los extractos secados sobre sulfato magnésico se evaporan y el aceite residual en 40 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota bajo nitrógeno a una

1 solución agitada de 0,74 g de hidruro de litio y aluminio en  
40 ml de tetrahidrofurano. Cuando la adición es completa,  
la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 ho-  
ras. El exceso de hidruro se descompone mediante adición  
5 cuidadosa de 10 ml de agua y después la mezcla se evapora a  
sequedad. El residuo se diluye con 100 ml de ácido clorhí-  
drico 2 N, se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido y se  
extrae dos veces con 50 ml de éter cada vez. Los extractos  
combinados se secan sobre sulfato magnésico y se diluyen con  
10 éter de petróleo (p.e. 60-80°) hasta que aparece turbidez.  
Precipitan 1,21 g de producto en forma de sólido cristali-  
no blanquecino, p.f. 101-103°. Por recristalización en éter-  
éter de petróleo (p.e. 60-80°) se obtienen agujas incoloras,  
p.f. 102-103°.

15

EJEMPLO 2

$\alpha^1$ -{{3-(3-fluorfenil)-1-metilpropil} amino} metil}-4-hidroxi-  
1,3-bencenodimetanol

20

(a) Se prepara hemihidrato de hidrocloreuro de éster  
metílico de ácido 5-(2-{{3-(3-fluorfenil)-1-metilpropil} ami-  
no}-1-hidróxi etil)-2-hidroxibenzoico, p.f. 178-179° (metanol-  
acetato de etilo) por el método descrito en el Ejemplo 1(a),  
empleando 4-(3-fluorfenil)-2-butanona.

25

(b) La base libre del producto anterior de 2(a) se re-  
duce con hidruro de litio y aluminio como se ha descrito en  
el Ejemplo 1(b) para dar  $\alpha^1$ -{{3-(3-fluorfenil)-1-metilpro-  
pil} amino} metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol, p.f. 114-  
117° (de acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°)).

30

EJEMPLO 3

Hemihidrato de hidrocloreto de  $\alpha^1$ -{3-(2-fluorfenil)-1-metilpropil} amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

(a) 4-(2-Fluorfenil)-2-butanona

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla agitada de 22,47 g de cloruro de 2-fluorbencilo, 17,10 g de acetilacetona, 21,5 g de carbonato potásico anhidro y 155 ml de etanol. Se evapora el disolvente y el residuo se reparte entre 200 ml de agua y 150 ml de éter. La capa acuosa se lava tres veces con 150 ml de éter cada vez. Se combinan los extractos, se lavan con 200 ml de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Por destilación del residuo a presión reducida se obtienen 17 g del producto, p.e. 58-66°/0,5-0,6 mm.

(b) Se utiliza la cetona anterior (3a) para alquilar reductivamente el éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{{bifenilmetil}amino}acetil}benzoico como en el Ejemplo 1(a) para dar el hemihidrato del hidrocloreto del éster metílico del ácido 5-{2-{{3-(2-fluorfenil)-1-metilpropil} amino}-1-hidroxietil}-2-hidroxibenzoico en forma de polvo blanco, p.f. 135-141°. Por recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°) se obtienen cristales incoloros, p.f. 139-143°.

(c) La base libre del éster anterior (3b) se trata con hidruro de litio y aluminio como en el Ejemplo 1(b) para dar hemihidrato de hidrocloreto de  $\alpha^1$ -{3-(2-fluorfenil)-1-metilpropil} amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol en forma de polvo de color ante, p.f. 50-65° (ablandamiento).

1

EJEMPLO 4

Hemihidrato de hidrocioruro de eritro- $\alpha^1$ -1-1,3-(4-fluorfenil)propil)amino)etil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

(a) 3-(4-Fluorfenil)propional

5

(i) Se enfrían a  $-70^{\circ}$ , bajo nitrógeno, 10,98 g de 5,6-dihidro-2,4,4,6-tetrametil-4H-1,3-oxazina en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro, bajo nitrógeno. Se añaden gota a gota 44 ml de n-butil-litio en hexano a la solución agitada durante 1 hora aproximadamente y la mezcla se agita durante otra hora más. Se añaden a la mezcla 12,38 g de cloruro de 4-fluorbencilo en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a lo largo de 30 minutos y la mezcla de reacción agitada se deja calentar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en 100 ml de agua de hielo y se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídrico 9 M. La solución se extrae tres veces con 75 ml de pentano cada vez, después se ajusta a pH 14 con hidróxido sódico 10 M y el aceite resultante se extrae tres veces con 75 ml de éter cada vez. El disolvente se evapora para dar 13,87 g de 5,6-dihidro-4,4,6-trimetil-2-(2-(4-fluorfenil)etil)-4H-1,3-oxazina cruda.

10

15

20

(ii) La dihidro-1,3-oxazina alquilada cruda anterior en 80 ml de tetrahidrofurano y 80 ml de etanol absoluto se enfría a  $-35^{\circ}$  y se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico 9 M. Se añade gota a gota una solución de 2,48 g de borohidruro sódico en 5 ml de agua a la solución anterior agitada, manteniendo el pH a 6-8 mediante la adición de ácido clorhídrico 9 M. La solución enfriada se agita durante 1 hora más a pH 6-8. La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua y se ajusta a pH 14 con hidróxido sódico 10 M. Se separan las capas y la solución acuosa se extrae tres veces con 75 ml

25

30

1 de éter cada vez. Se separa el disolvente para dar 12,15 g de la tetrahidrooxazina cruda en forma de aceite amarillo.

(iii) Se hace pasar vapor de agua a través de una solución de 39,25 g de ácido oxálico en 120 ml de agua bajo

5 nitrógeno y la tetrahidrooxazina cruda anterior se agrega gota a gota a lo largo de un periodo de 20 minutos. El destilado se extrae tres veces con 75 ml cada vez de éter, los extractos se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar 4,2 g de 3-(4-fluorfenil)propional como aceite incoloro.

10 El producto se purifica por destilación en columna corta.

(b) Hidrocioruro de éster metílico de ácido eritro-5-(2-((3-(4-fluorfenil)propil) amino)-1-hidroxi-propil)-2-hidroxi-benzoico

15 Se genera éster metílico de ácido 2-hidroxi-5-(2-(bifenilmetil)amino)-1-oxopropil} benzoico a partir de 3,4 g del hidrocioruro con bicarbonato sódico al 8 % y se extrae en acetato de etilo. Una solución de la base libre en 300 ml de etanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 1,0 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente reducidos, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.

20 Los catalizadores se separan por filtración y se añade una solución de 1,14 g de 3-(4-fluorfenil)propional en 50 ml de etanol. La solución se deja en reposo durante la noche y después se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 1,0 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente reducidos, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.

25 Los catalizadores se separan por filtración, se evapora el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en éter se-

30

1 co. La solución se filtra a través de "Hyflo" y se trata con  
cloruro de hidrógeno etéreo para dar 1,95 g del producto en  
forma de sólido blanco, p.f. 190-193° (desc.) (de metanol-  
acetato de etilo).

5 (c) La base libre del producto anterior (4b) se reduce con  
hidruro de litio y aluminio como se ha descrito en el Ejem-  
plo 1(b) para dar hemihidrato de hidrocioruro de eritro- $\alpha^1$ -  
{1-{{3-(4-fluorfenil)propil}amino}etil}-4-hidroxi-1,3-benceno-  
dimetanol en forma de polvo incoloro, p.f. 72-78°.

10

EJEMPLO 5

Hemihidrato de  $\alpha^1$ -{{3-(4-fluorfenil)propil}amino}metil}-4-  
hidroxi-1,3-bencenodimetanol

15

(a) El éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-{{bi(fe-  
nilmetil)amino}acetil}benzoico es alquilado reductivamente  
con 3-(4-fluorfenil)propional como en el Ejemplo 4(b) para  
dar hidrocioruro de éster metílico de ácido 5-{2-{{3-(4-fluor-  
fenil)propil}amino}-1-hidroxi-etil}-2-hidroxibenzoico en forma  
de polvo blanco.

20

(b) La base libre del producto anterior (5a) se trata  
con hidruro de litio y aluminio como se ha descrito en el  
Ejemplo 1(b) para dar hemihidrato de  $\alpha^1$ -{{3-(4-fluorfenil)-  
propil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol, p.f. 118-  
120° (de éter).

25

EJEMPLO 6

$\alpha^1$ -{{3-(4-clorofenil)-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-  
1,3-bencenodimetanol

30

Se hidrogenan 7,0 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{bi(fenilmetil)-  
amino}metil}-1,3-bencenodimetanol en 250 ml de etanol y 1,2 g  
de ácido acético, en presencia de 0,5 g de óxido de paladio  
al 10 % en carbón y 0,5 g de óxido de platino al 5 % en car-

1      bón, previamente reducidos. La hidrogenación es completa al  
cabo de 25 horas. Se filtra el catalizador, se añaden 3,52 g  
de 4-(4-clorofenil)-2-butanona y la solución se hidrogena en  
5      presencia de 1,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón, pre-  
viamente reducido. La absorción de hidrógeno es completa en  
4,5 horas.

Se separan el catalizador y el disolvente y el residuo  
se alcaliniza con bicarbonato sódico al 8 % y se extrae en  
acetato de etilo. La solución se seca sobre sulfato magnési-  
10      co y se evapora para dar un residuo que se cristaliza en ace-  
tato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) (0,6 g), p.f.  
99-103°.

EJEMPLO 7

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 6, el  
15      4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{bi(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimeta-  
nol es alquilado reductivamente con 4-(3-clorofenil)-2-buta-  
nona para dar  $\alpha^1$ -{{{3-(3-clorofenil)-1-metilpropil}amino}-  
metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol, p.f. 110-112°. Por  
recristalización en cloroformo se eleva el punto de fusión  
20      a 131-133°.

EJEMPLO 8

4-Hidroxi- $\alpha^1$ -{{{3-{4-(dimetilamino)fenil}-1-metilpropil}-ami-  
no}metil}-1,3-bencenodimetanol

Se hidrogenan 5,31 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{bi(fenilmetil)-  
25      amino}metil}-1,3-bencenodimetanol, 2,8 g de 4-{4-(dimetilami-  
no)fenil}-2-butanona y 1,75 g de ácido acético en 250 ml de  
etanol, en presencia de 1,0 g de óxido de paladio al 10 % en  
carbón y 1,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón. La ab-  
sorción de hidrógeno cesa al cabo de 76 horas.  
30

1           Se separan el catalizador y el disolvente y el residuo  
se alcaliniza con bicarbonato sódico al 8 % y se extrae en  
acetato de etilo. La solución se seca sobre sulfato magnésico  
5           y se evapora para dar una goma residual que se cristaliza  
en éter, p.f. 132-135°.

EJEMPLO 9

$\alpha^1$ -{[3-(4-Fluorfenil)-1-metilpropil]amino}metil}-4-hidroxi-  
1,3-bencenodimetanol

10           Se hidrogenan 5,26 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{[bi(fenilmetil)-  
amino}metil]-1,3-bencenodimetanol y 2,41 g de 4-(4-fluorfe-  
nil)-2-butanona en 350 ml de etanol, a la presión atmosféri-  
ca y a la temperatura ambiente, en presencia de 1,0 g de óxi-  
do de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de platino  
al 5 % en carbón, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.  
15           Se separan los catalizadores y el disolvente y la goma resi-  
dual se cristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e.  
60-80°), p.f. 98-105° (3,3 g).

EJEMPLO 10

20           Se preparan los siguientes compuestos de forma similar  
a la descrita en el Ejemplo 9, pero sustituyendo la 4-(4-  
fluorfenil)-2-butanona por la cetona indicada:

25           (a) La 1-(4-fluorfenil)-3-pentanona forma sulfato  
(2:1) de  $\alpha^1$ -{[ $\beta$ -(4-fluorfenil)-1-etilpropil] amino}metil}-4-  
hidroxi-1,3-bencenodimetanol en forma de sólido blanco, p.f.  
104-110°.

30           (b) La 4-(4-fluorfenil)-4-metil-2-pentanona forma hidro-  
cloruro de  $\alpha^1$ -{[3-(4-fluorfenil)-1,3,3-trimetilpropil] amino}-  
metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol en forma de sólido blan-  
co, p.f. 105-110°.

EJEMPLO 11

$\alpha^T$ -{{4-(Fluorfenil)-1-metilbutil} amino}metil}-4-hidroxi-1,3-  
bencenodimetanol

(a) 5-(4-Fluorfenil)-2-pentanol

Se añaden gota a gota 20 g de 1-(3-bromopropil)-4-fluor benceno en 80 ml de éter a 2,5 g de torneaduras de magnesio en 20 ml de éter. La mezcla agitada se calienta a reflujo durante 1 hora.

Se añaden gota a gota 4,06 g de acetaldehído en 20 ml de éter a la mezcla anterior a  $-5^{\circ}$ . La mezcla agitada se deja calentar a la temperatura ambiente (30 minutos) y se vierte sobre 200 g de hielo y 200 ml de ácido clorhídrico 2 M. Se separan las capas y la capa acuosa se lava tres veces con 150 ml de éter cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar 3,95 g de un líquido amarillo claro que se purifica por cromatografía sobre sílice. Eluyendo con éter de petróleo (p.e. 60-80 $^{\circ}$ )/acetato de etilo (13:7) se obtiene el producto en forma de líquido incoloro, p.e. 96-98 $^{\circ}$ /0,4 mm.

(b) 5-(4-Fluorfenil)-2-pentanona

Se añaden gota a gota 27,5 ml de una solución de ácido crómico (preparada de acuerdo con H.C. Brown y colaboradores, J. Org. Chem., 1971, 36, 387) a una solución agitada de 10 g de 5-(4-fluorfenil)-2-pentanol en 30 ml de éter, de manera que la temperatura no pase de 30 $^{\circ}$ . La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.

Se separan las capas y la capa acuosa se lava dos veces con 50 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con 100 ml cada vez de solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con 100 ml de sal-

1 muera, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar un aceite amarillo.

5 Se añaden 11,5 g de metabisulfito sódico en 25 ml de agua al producto crudo en 100 ml de etanol. El compuesto de adición de bisulfito precipitado se separa por filtración, se lava con 100 ml de etanol frío y después se descompone con 200 ml de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrae con éter y el residuo que queda después de evaporar se destila para dar 8,27 g del producto, p.e. 64-66°/0,04 mm.

10 (c) Se utiliza la cetona anterior (11b) para alquilar reductivamente el 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{(bi(fenilmetil)amino)metil}-1,3-bencenodimetanol como se ha descrito en el Ejemplo 9 para dar  $\alpha^1$ -{(4-(4-fluorfenil)-1-metilbutil) amino) metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol, p.f. 77-80° (de éter).

15

EJEMPLO 12

$\alpha^1$ -{(5-(4-Fluorfenil)-1-metilpentil) amino) metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

(a) 6-(4-Fluorfenil)-3,5-hexadien-2-ona

20 Se añaden 2 g de hidróxido sódico en 35 ml de agua a una mezcla agitada de 9,7 g de acetona y 20 ml de etanol, enfriada en un baño de hielo. Se añaden gota a gota 5 g de 4-fluorcinamaldehído a la solución agitada de manera que la temperatura no pase de 25°. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluye con 250 ml de agua, se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 5 M y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan una vez con 100 ml de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar 30 6,1 g de un aceite naranja que se utiliza crudo en la siguiente etapa.

1 (b) 6-(4-Fluorfenil)-2-hexanona

5 Se hidrogenan 6,1 g de 6-(4-fluorfenil)-3,5-hexadien-2-ona cruda en 200 ml de etanol, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, sobre 1,0 g de óxido de paladio al 10 % en carbón, previamente reducido. La absorción de hidrógeno es completa en hora y media. El catalizador y el disolvente se separan para dar 5,8 g de un aceite amarillo que se disuelve en 60 ml de etanol y se trata con 5,67 g de metabisulfito sódico en 15 ml de agua. Se separa por filtración el compuesto de adición de bisulfito precipitado, se lava con etanol y después se descompone con 150 ml de ácido clorhídrico 2.M. La mezcla se extrae con acetato de etilo para dar 2,56 g de un aceite amarillo pálido. Por destilación en columna corta se obtienen 2,3 g de aceite incoloro, p.e. 80°/0,06 mm.

10

15

20

(c) Empleando el método descrito en el Ejemplo 9, el 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{{bi(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol se alquila reductivamente con 6-(4-fluorfenil)-2-hexanona para dar  $\alpha^1$ -{{5-(4-fluorfenil)-1-metilpentil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol, p.f. 72-77° (de éter).

EJEMPLO 13

$\alpha^1$ -{{3-4-(Trifluormetil)fenil}-1-metilpropil}amino}metil}-

4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

25

(a) 1-(Clorometil)-4-(trifluormetil)benceno

30 Se añaden 15,0 g de cloruro de tionilo a 15,0 g de 4-(trifluormetil)bencenometanol a lo largo de 30 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y después se evapora. El residuo se destila para dar el producto en forma de líquido incoloro, p.e. 88-92°/14 mm (11,0 g).

30

1 (b) 4-(4-Trifluormetil)fenil-2-butanona

Se calienta a reflujo durante 22 horas una mezcla agitada de 8,0 g de 1-(clorometil)-4-(trifluormetil)benceno, 4,1 g de acetilacetona y 6,9 de carbonato potásico anhidro en 50 ml de etanol seco. Se separa el disolvente y se destila el residuo. La fracción que hierve a 74-78°/0,6 mm (2,7 g) contiene el producto requerido contaminado con un 18 % de 4-(trifluormetil)bencenometanol. Se añade una solución de 2,7 g de la cetona impura en 27 ml de etanol a una solución de 2,4 g de metabisulfito sódico en 9 ml de agua. El precipitado gelatinoso se separa por filtración y se descompone con 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La mezcla se extrae con éter, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 1,7 g de la cetona pura en forma de aceite incoloro.

15 (c) Se utiliza la cetona anterior (13b) para alquilar reductivamente el  $\alpha^1$ -{{{bi(fenilmetil)amino}metil}-1,3-bencenodimetanol por el método descrito en el Ejemplo 9 para dar  $\alpha^1$ -{{{3- 4-(trifluormetil)fenil}-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol, p.f. 101-103° (éster).

EJEMPLO 14

Hemihidrato de hidrocloreuro de  $\alpha^1$ -{{{3-(4-fluorfenil)-2,2-dimetilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

25 (a) 3-(4-Fluorfenil)-2,2-dimetil-1-propanal

Se calienta a 70° una mezcla de 4,2 g de hidróxido sódico, 4,2 g de agua, 6 ml de benceno y 0,45 g de yoduro de tetrabutilemonio. Se añade gota a gota una solución de 8,65 g de isobutiraldehído y 13,01 g de cloruro de 4-fluor-bencilo a la mezcla que se agita a 70° durante 5 horas. El

1 producto se extrae en éter y la solución se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite, p.e. 80°/1,0 mm (15,30 g).

5 (b) Hemihidrato de hidrocloruro de  $\alpha^1$ -{3-(4-fluorfenil)-2,2-dimetilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

10 Se hidrogenan 5,0 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{bi(fenilmetil)-amino}metil}-1,3-bencenodimetanol en 150 ml de etanol, en presencia de 0,5 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 0,5 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente reducidos. La absorción de hidrógeno es completa en 68 horas. El catalizador se separa por filtración y la solución se calienta a reflujo con 3,88 g de 3-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-15 1-propanal, durante 2 horas. Después de enfriar, la solución se hidrogena en presencia de 0,5 g de óxido de paladio al 10 % en carbón, previamente reducido. La absorción de hidrógeno cesa al cabo de 15 horas. Se separan el catalizador y el disolvente para dar una goma que se disuelve en metanol y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se evapora 20 el metanol a vacío para dar una espuma que se tritura bajo éter seco dando 4,21 g de un polvo de color ante, p.f. 50° (ablandamiento).

EJEMPLO 15

25 (a) Hemihidrato de  $\alpha^1$ -{3-4-(acetilamino)fenil-1-metil-propil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol

30 Se hidrogenan 5,0 g de 4-hidroxi- $\alpha^1$ -{bi(fenilmetil)-amino}metil}-1,3-bencenodimetanol y 2,82 g de N-(4-(3-oxobutil)fenil)acetamida en 200 ml de etanol, en presencia de 1,0 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 1,0 g de óxido de platino al 5 % en carbón, previamente reducidos. La

1 absorción de hidrógeno es completa al cabo de 43 horas. Se separan el catalizador y el disolvente para dar un vidrio que se tritura bajo éter seco dando 4,53 g de sólido crema.

5 (b) Hemihidrato de dihidrocloruro de  $\alpha^1$ -{3-(4-(etilamino)-fenil)-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-benceno-dimetanol

10 Se añaden gota a gota 3,38 g de hemihidrato de  $\alpha^1$ -{3-(4-(acetilamino)fenil)-1-metilpropil}amino}metil}-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol en 100 ml de tetrahidrofurano seco a una solución de 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se hierve durante 43 horas. El exceso de hidruro de litio y aluminio se destruye con acetato de etilo y se separa el disolvente. El residuo se acidula con ácido clorhídrico 5 N, se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. El cloroformo se separa por evaporación para dar una goma que se disuelve en metanol y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se separa el disolvente y la goma resultante se tritura bajo éter seco para dar 1,44 g de un sólido de color ante, p.f. 107-110°.

EJEMPLO 16

Composiciones farmacéuticas

<u>Tabletas</u>	<u>Por tableta</u>
25 Compuesto activo <sup>11</sup> (tamizado a través de 60 mallas)	2 mg
Dihidrato de fosfato cálcico secado por atomización	176 mg
Sta-Rx 1500 <sup>11</sup>	20 mg
Estearato magnésico	2 mg

30

1 \* El compuesto activo de estas composiciones es el compuesto de los Ejemplos 1 y 9.

\*\* Forma compresible y fluida de almidón.

5 Los polvos se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas.

Aerosoles para inhalaciones Dosis en cada envase

Compuesto activo (micronizado)	24 mg
Trioleato de sorbitano	2,4 mg
Triclorofluorometano	5,7 g
10 Diclorodifluorometano hasta	20,4 g

15 Una suspensión de la droga finamente pulverizada se dispersa en el triclorofluorometano conteniendo el trioleato de sorbitano. La cantidad requerida de esta suspensión se dosifica en cada envase, se monta una válvula dosificadora en cada uno de los envases y se introduce el diclorodifluorometano en los envases llenando a presión a través de la válvula. La válvula dispensa 85 mg de suspensión total en cada dosis, conteniendo 100 µg de la droga.

20 Cápsulas para inhalaciones

	<u>Por cápsula</u>
Compuesto activo (micronizado)	200 µg
Lactosa (Farmacopea Británica)	25 mg

25 Se mezclan íntimamente la droga y la lactosa y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas se utilizan en un insuflador adecuado que dispensa una nube de polvo finamente dispersa a los pulmones del paciente a través de la boca.

Solución inyectable

30 Compuesto activo	<u>Por ampolla de 5 ml</u> 0,50 mg
---------------------	---------------------------------------

1 Acido clorhídrico c.s. hasta pH 4,5

Agua para inyección, Farmacopea Británica hasta 5 ml

La solución se esteriliza por filtración a través de membrana y se introduce en ampollas esterilizadas.

5 El compuesto activo utilizado en las formulaciones anteriores puede ser sustituido por cualquier compuesto de la invención, si se desea.

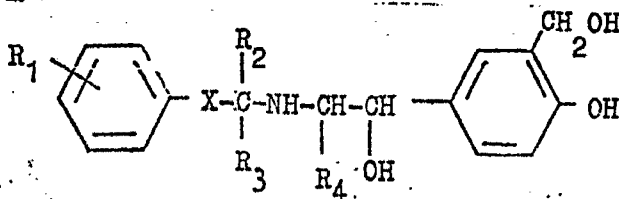
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,3-bencenodimetanol de fórmula general:

15



20

donde puede haber presentes uno o más sustituyentes R<sub>1</sub>, y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, donde

25

R<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

X representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono;

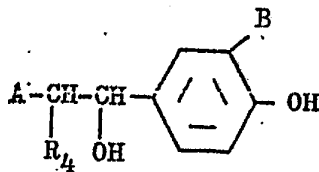
30

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo

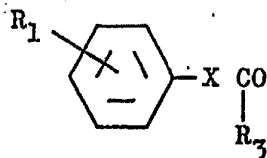
1 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 cuyo procedimiento consiste en alquilar reductivamente una amina de fórmula:



15 donde A representa un grupo  $-N(\text{PhCH}_2)_2$ , o la correspondiente amonocetona donde A tiene el significado dado, o un grupo  $-NH_2$  y B representa  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $\text{COOR}_7$ , donde  $R_7$  representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

25 donde  $R_1$  y  $R_3$  tienen los significados dados anteriormente; posteriormente si se desea, reducir el compuesto así formado para convertir el grupo  $-\text{CO}_2\text{R}_7$  en el grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  y si es necesario para la obtención de compuestos donde  $R_5$  y  $R_6$  son alquilo, reducir los compuestos obtenidos donde  $R_5$  y  $R_6$  son acilo, siendo aislado el producto en cada caso como sal farmacéuticamente aceptable o como base libre, y si se desea, siendo convertido de dicha sal en dicha base o de dicha base en dicha sal de una de estas sales, en otra de las sales.

30

1            2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO  
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,3-  
BENCENODIMETANOL.

5            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 28 julio 1.976

BERNARDO UNGRIA

R.P.



10

15

20

25

30