



19 ES	11 21	NÚMERO 452920	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 2-11-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.907

SET 4

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 75/33899	6-11-75	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ETERES DE FENOLES"

71 SOLICITANTE (S)

SYNTHELABO

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1, Avenue de Villars, 75007 París, Francia

72 INVENTOR (ES)

Philippe, Michel, Jacques MANOURY; Icilio, Angelo, Girolamo CA-VERO; Henry NAJER y Don Pierre, René, Lucien GIUDICELLI.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

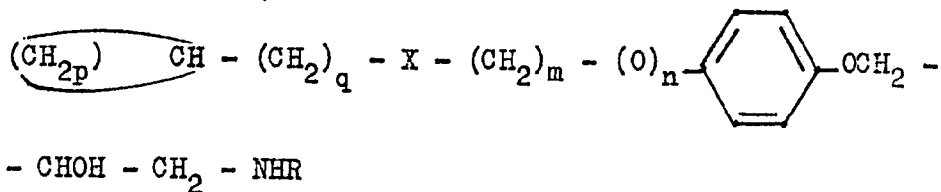
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El presente invento se refiere a éteres de fenoles, su preparación y los medicamentos que los contienen.

Estos compuestos responden a la fórmula general

I

5



10 en la que:

p es un número entero de 2 a 5,

q es un número entero de 1 a 4,

m es igual a 0, 1, 2, 3, ó 4,

n es igual a 0 ó 1 con la condición que cuando m es igual a

15 0, n es también igual a 0,

X es un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo SO₂,

R es . bien un radical alcohilo ramificado de 3 ó 4 átomos de carbono,

20

. bien un radical cicloalcohilo de 3 ó 4 átomos de carbono,

. bien un radical cianoalcohilo ramificado de 3 ó 4 átomos de carbono,

25

. bien un radical fenilalcohilo cuyo fenilo puede llevar sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno y los radicales alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y cuyo alcohilo es ramificado o no ramificado y tiene de 2 a 4 átomos de carbono,

30

. bien un radical acilaminoalcohilo cuyo acilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y el alcohilo ramificado o no

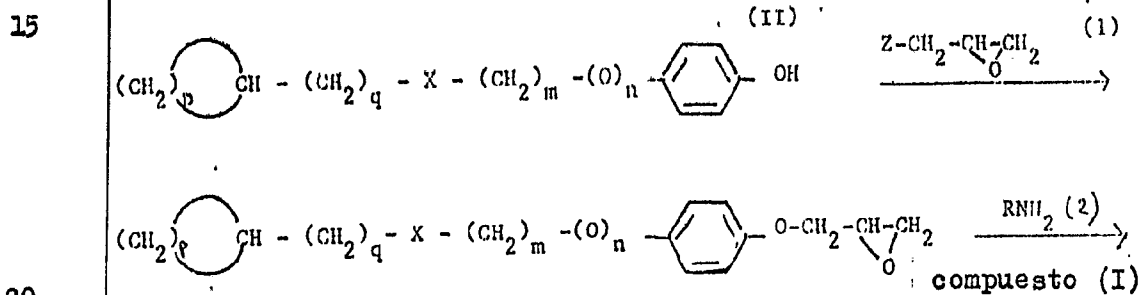
1 tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos I poseen un carbono asimétrico; las diferentes formas isómeras ópticas forman parte del invento.

5 Las sales de adición de los compuestos I con los ácidos farmacéuticamente aceptables forman igualmente parte del invento.

10 Los compuestos del invento son medicamentos utilizables en terapéutica humana y veterinaria en el campo cardiovascular.

Se les puede preparar por aplicación de métodos conocidos y principalmente, según el esquema de reacción siguiente:



25 En las fórmulas anteriores, p, q, m, n, X y R poseen los mismos significados que en la fórmula (I) y Z es un halógeno, principalmente cloro o bromo.

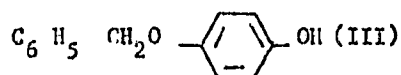
Los compuestos (I) para los que X es SO₂ pueden obtenerse igualmente por oxidación de los compuestos I en los cuales X es S.

30 La condensación del fenol de partida (II) con epihalohidrina (ecuación 1) se realiza ventajosamente en medio

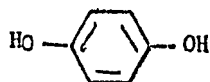
1 alcalino, a la temperatura de laboratorio. La condensación con la amina primaria (ecuación 2) se efectúa siempre a la misma temperatura, lo más frecuente en ausencia de disolvente.

5 Los compuestos de partida II son nuevos y se obtienen, según los significados de n y m, según diversos procedimientos que se indicarán en los Ejemplos. Como muestra, se indican a continuación ciertos procedimientos generales:

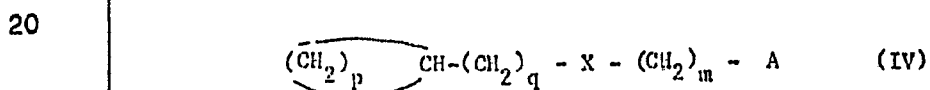
10 Para los compuestos en los que X es O ó S y n es igual a 1, se parte por ejemplo, bien del p-benciloxifenol de fórmula



15 bien del difenol



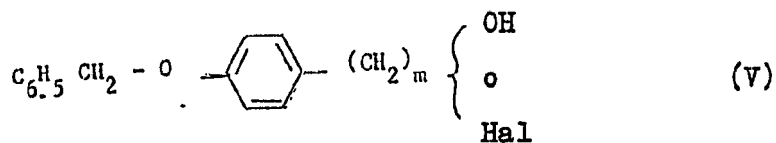
que se hace reaccionar con un éster o compuesto de fórmula



25 en la que p, q, X y m tienen los significados dados anteriormente y A es bien un átomo de cloro, bien un grupo mesilato, bien un grupo tosilato, y luego se parte del compuesto III, se desbencila por hidrogenación, preferiblemente a la temperatura ambiente, en el seno de un alcohol de bajo peso molecular, en presencia de un catalizador.

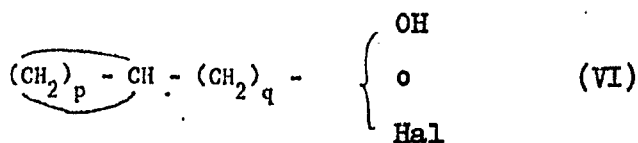
30 Para los compuestos para los que X es O y n es igual a 0 se parte, por ejemplo del compuesto de fórmula V

1



5

que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VI)

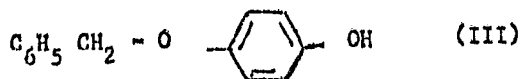


10

y luego se desbencila como anteriormente.

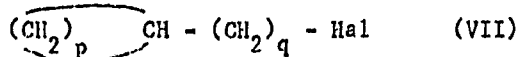
Para los compuestos para los que X es 0 y m y n son ambos iguales a 0, se parte del compuesto III

15



que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII

20



y luego se desbencila como anteriormente.

En las fórmulas precedentes, p, q y X tienen los significados indicados anteriormente.

25

Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran la realización del invento (P. de F. = punto de fusión).

EJEMPLO 1 - { [(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi 7-4-fenoxi] -1-
-isopropil-amino-3-propanol-2- y su clorhidrato
[(I); m = 2; n = 1; p = 2; q = 1; R = -CH-
-(CH₃)₂; X = 0 número de código; SL-D.177] }.

30

1 Preparación del compuesto de partida II

En un matraz de fondo redondo de 250 ml con tres bocas, equipado con un agitador magnético, un refrigerante a reflujo y una ampolla de bromo, se preparan 0,1 mol de metilato de sodio. A continuación se añaden 20,02 g (0,1 mol) de p-benciloxifenol (Schuhardt, München) y 19,4 g (0,1 mol) de mesilato de cloropropilmetoxi-2-etilo. Se mantiene la mezcla durante 4 horas a la temperatura de reflujo, se filtra el precipitado que se forma y se evapora la solución hasta sequedad. Se recoge el residuo de la evaporación con éter, se lava la fase orgánica por medio de una solución de hidróxido de sodio 0,05 N y luego por medio de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora hasta sequedad y se destila el residuo a presión reducida. Se obtienen así 18,5 g (rendimiento: 63%) de benciloxi-1- $\left[\text{(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi} \right]$ -4-benceno, que hierve a 180^o-185^oC/ 0,05 mm de Hg y cristaliza (P. de F. < 50^oC).

Se desbencilan 45 g del compuesto anterior, en solución en 20 ml de metanol por hidrogenación sobre carbono tratado con paladio, a 50 kg de presión y a la temperatura ambiente. El catalizador se filtra, se evapora el disolvente, y se obtienen 30,8 de $\left[\text{(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi} \right]$ -4-fenol (rendimiento = 99%), bastante puro para la ruta de síntesis.

25 1) Se introduce una suspensión de 31,8 g (0,152 moles) de $\left[\text{(ciclopropil-metoxi-2)etoxi} \right]$ -4-fenol en 550 ml de agua en un matraz Erlenmeyer de 1 litro, provisto de un agitador magnético, una ampolla de bromo y un refrigerante de reflujo. A continuación se añaden 7,6 g de hidróxido de sodio en pastillas, se mantiene la temperatura por debajo de

30

1 20°C; y luego se introducen gota a gota, 21,02 g (0,228 mo-
les) de epíclorhidrina. Se mantiene la masa reaccionante
durante 8 horas a la temperatura ambiente. Se decanta la
fase orgánica, se lava la fase acuosa por medio de éter y
5 se reúne el extracto etéreo con la solución orgánica primi-
tiva. El conjunto se lava con una solución de hidróxido de
sodio 2N y luego con agua; se seca sobre sulfato de sodio
y se destila el éter.

Se recogen así 37 g (rendimiento = 92,5%) de
10 { [(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi] -4-fenoxi } -1-epoxi-2,3-
-propano que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

2) En un matraz Erlenmeyer de 50 ml, se hacen reac-
cionar 4 g del compuesto anterior con 10 ml de isopropilami-
na a la temperatura ambiente, durante 72 horas. Se evapora
15 hasta sequedad, se recoge el residuo con tolueno y se evapo-
ra el disolvente. Se obtienen 3,7 g de { [(ciclopropilmeto-
xi)-2-etoxi] -4-fenoxi } -1-isopropilamino-3-propanol-2 (ren-
dimiento = 77%). Se transforma directamente el compuesto
bruto en su clorhidrato.

20 Clorhidrato del compuesto (SL-D.177). Se solubili-
za la base anterior en la cantidad mínima de etanol, se aci-
difica con una solución de ácido clorhídrico gaseoso en éter
y se añade éter hasta aparición de turbidez. Se filtra el
clorhidrato que ha precipitado y se le recristaliza en una
25 mezcla de etanol-éter.

Se recogen así 2,7 g de clorhidrato que funde a
94-96°C (rendimiento = 66%).

Análisis:

1	Calculado %:	C 60,07	H 8,40	N 3,89	Cl 9,85
	Encontrado %:	59,88	8,51	4,03	9,80
		59,92	8,59	3,90	-

5 El espectro de R.M.N. está de acuerdo con la estructura.

EJEMPLO II - $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ciclopropilmetoxi} \\ \text{-2-etoxi} \\ \text{-4-fenoxi} \end{array} \right\} -$
-1-t-butilamino-3-propanol-2 y su fumarato
neutro

10 \square (I); m = 2; n = 1; p = 2; q = 1; R = -C-(CH₃)₃; X = 0; número de código: SL-D. 1787.

15 Como en el ejemplo I, se prepara el $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ciclopropilmetoxi} \\ \text{-2-etoxi} \\ \text{-4-fenoxi} \end{array} \right\} -$ 1-epoxi-2,3-propano, y luego se trata con t-butilamina. Se obtienen así 7,6 g (rendimiento = 74%) de $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ciclopropilmetoxi} \\ \text{-2-etoxi} \\ \text{-4-fenoxi} \end{array} \right\} -$ 1-t-butilamino-3-propanol-2 bruto que se transforma en fumarato mezclando cantidades estequiométricas de la base y el ácido en solución en isopropanol. Se filtra con succión el fumarato neutro precipitado y se le recrystaliza en etanol (rendimiento = 80%), P. de F. = 158-160°C.

20 Análisis:

Calculado %:	C 63,77	H 8,41	N 3,54
Encontrado:	63,61	8,63	3,58
	63,60	8,76	3,53

25 El espectro de R.M.N. ha confirmado la estructura del compuesto.

EJEMPLO III - $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ciclopropilmetoxi} \\ \text{-2-etil} \\ \text{-4-fenoxi} \end{array} \right\} -$
-1-isopropil-amino-3-propanol-2 y su clorhidrato

30 \square (I); m = 2; n = 0; p = 2; q = 1; R = CH-(CH₃)₂; X = 0; número de código: SL-D.2127.

1 Preparación del compuesto de partida: En un ma-
traz de fondo redondo de 1 litro con tres bocas, provisto
de un agitador mecánico, una ampolla de bromo, un refrige-
rante de reflujo y un termómetro, se introducen 78,5 g
5 (0,435 moles) de p-hidroxifenil-acetato de etilo solubili-
zado parcialmente en 100 ml de etanol y se añade gota a go-
ta una solución de etilato de sodio (preparado a partir de
100 ml de etanol y 10,01 g de sodio), y luego 55 ml
10 (0,4785 moles) de cloruro de bencilo puro. Se mantiene la
mezcla durante 8 horas a la temperatura de reflujo del di-
solvente, se filtra a continuación el precipitado de cloru-
ro de sodio y se evapora la solución hasta sequedad. Se di-
suelve el residuo en éter, se lava la solución etérea, pri-
mero con agua y luego con una solución de hidróxido de so-
15 dio N y de nuevo con agua. Se seca sobre sulfato de sodio,
se evapora el éter y se rectifica el residuo.

Se recogen así 80,2 g (rendimiento = 68%) de p-
-benciloxi-fenil-acetato de etilo que hierve a 180/0,07 mm
de Hg.

20 En un reactor de 2 litros, equipado con un agita-
dor mecánico, una ampolla de bromo, un refrigerante de re-
flujo y un termómetro, se introducen 200 ml de tetrahidro-
furano que se enfría antes de añadir, bajo atmósfera de ni-
trógeno, 6,6 g de hidruro de litio y de aluminio. Se enfría
25 esta suspensión a -5° y se añaden, gota a gota, 80 g (0,296
moles) de p-benciloxi-acetato de etilo de forma que la tem-
peratura no sobrepase los 0° .

A continuación se mantiene todo durante 3 horas a
la temperatura ambiente. Y luego se enfría la masa reaccio-
30 nante y se destruye el exceso de $AlLiH_4$ con una solución de

1 tartrato doble de sodio y potasio, se filtra y se evapora
el residuo.

Se hace cristalizar el (p-benciloxifenil)-2-eta-
nol por trituración en éter isopropílico. Se obtienen 58,4
5 g (rendimiento = 86%) -P. de F. 86-88°.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado
con un agitador magnético, una ampolla de bromo y un refri-
gerante de reflujo, se ponen en suspensión 2,6 g (0,055 mo-
les) de hidruro de sodio en 20 ml de dimetilformamida. A
10 continuación se añaden 11,4 g (0,05 moles) de (p-benciloxi-
fenil)-2-etanol en solución en 30 ml del mismo disolvente.
Se calienta ligeramente a 30° y luego se añaden todavía 70
ml de dimetilformamida. Se observa una precipitación. Se
añaden entonces 7,42 g (0,055 moles) de bromuro de ciclopro-
15 pilmetilo en solución en 20 ml de dimetilformamida y se ca-
lienta durante 8 horas a la temperatura de 60°.

Se observa una desaparición progresiva del produc-
to sólido.

Se vierte la masa reaccionante en agua, se extrae
20 con éter, se lava la solución etérea por medio de agua, se
seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Se
agita el residuo sólido durante 30 minutos en éter de petró-
leo; se separa entonces por filtración el (p-benciloxife-
nil)-2-etanol insoluble que no ha reaccionado, se evapora el
25 disolvente y se rectifica el residuo.

Se obtienen así 5,9 g (rendimiento = 74%) de \angle (ci-
clopropilmetoxi)-2-etil-4-benciloxi-1-benceno. P. de Eb.
= 182-184°/0,07 mm de Hg.

La debencilación del compuesto anterior en \angle (ci-
30 clopropilmetoxi)-2-etil-4-fenol se efectúa en condiciones

1 próximas a las descritas en el Ejemplo I. Se obtiene el fe
nol con un rendimiento del 84%. Hierve a 138^a/0,07 mm de
Hg.

5 1) A una suspensión de 3,8 g del compuesto anterior
en 30 ml de agua, se añade 1 g de hidróxido de sodio en pas
tillas (0,025 moles). Cuando la solución es homogénea, se
le añaden 2,3 ml de epiclorhidrina y se agita durante 8 ho
ras. Se extrae la mezcla con éter, se lava el extracto por
medio de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora
10 hasta sequedad.

Se purifica el compuesto por paso sobre una co
lumna de sílice. Se recogen así 2,4 g de { [(ciclopropilme
toxi)-2-etil-7-4-fenoxi] -1-epoxi-2,3-propano (R_f = 0,45;
SiO₂; CHCl₃).

15 2) 4,9 g del compuesto anterior (0,02 moles) se con
densan con 25 ml de isopropilamina, por contacto durante 8
horas a la temperatura ambiente, y luego durante 48 horas
por calentamiento a la temperatura de reflujo. Después de
evaporación hasta sequedad, se hace cristalizar el compues
to obtenido en éter de petróleo.

20 Se obtienen así 5 g (rendimiento = 80%) de { [(ci
clopropilmetoxi)-2-etil-7-4-fenoxi] -2-isopropilamino-3-pro
panol-2. P. de F. = 70-72^oC.

25 Clorhidrato (SID-212). Se prepara por disolución
de la base en la cantidad mínima de acetona y adición de una
solución de ácido clorhídrico en éter hasta pH ácido. Se fil
tra con succión el clorhidrato precipitado y se recristaliza
dos veces en acetona- P. de f. = 116^oC.

Análisis:

30

1	Calculado %:	C 62,86	H 8,79	N 4,07	Cl 10,30
	Encontrado %:	62,48	8,74	4,07	10,50
		62,56	8,65	3,98	10,54

5 El espectro de R.M.N. ha confirmado la estructura.

EJEMPLO IV - ζ (ciclopropilmetoxi-metil)-4-fenoxi ζ -1-isopropilamino-3-propanol-2

ζ (I); m = 1; n = 0; p = 2; q = 1; R = -CH-(CH₃)₂; x = 0; número de código: SL-D.224 ζ .

10 Preparación del compuesto de partida. El cloruro de p-benciloxi-bencilo se prepara según el método de Shelton y Van Campar (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5491-5495). Funde a 78^o.

15 A una suspensión de 1,07 g de hidruro de sodio al 50% en 10 ml de dimetilformamida, se añade gota a gota una solución de 1,5 g de ciclopropilmetanol disuelto en 10 ml del mismo disolvente, y luego 5,5 g de cloruro de p-benciloxibencilo en solución en 20 ml de dimetilformamida. Se deja la mezcla de reacción durante una noche; se la vierte
20 a continuación en agua, se extrae la fase acuosa por medio de éter, se lava el extracto con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente.

25 Por último se destila el aceite residual (P. de Eb: 190^o/0,1 mm). Se recogen así 4,5 g (rendimiento = 75%) de (benciloxi)-1-(ciclopropilmetoxi-metil)-4-benceno.

El compuesto anterior se debencila de la forma habitual y el (ciclopropilmetoxi-metil)-4-fenol así obtenido se purifica por paso sobre sílice (Rf = 0,1; SiO₂; CHCl₃).
1 y 2) El fenol anterior se condensa con epiclorhidrina.
30 El producto intermedio obtenido se hace reaccionar con iso-

1 propilamina, en condiciones próximas a las descritas en los ejemplos anteriores.

Se obtiene el \sphericalangle (ciclopropilmetoxi-metil)-4-fenoxi γ -1-isopropilamino-3-propanol-2 con un rendimiento del 50%. El compuesto funde a 48°.
 5

Análisis:

Calculado %:	C 69,59	H 9,27	N 4,77
Encontrado %:	69,65	9,57	4,72
	69,52	9,34	4,70

10 La estructura del compuesto es confirmada por el espectro de RMN.

EJEMPLO V - \sphericalangle (ciclopropilmetoxi)-4-fenoxi γ -1-isopropilamino-3-propanol-2 y su clorhidrato

\sphericalangle (I); m = 0, n = 0; p = 2; q = 1; R = -CH
 15 (CH₃)₂; X = 0; número de código: SI-D.230 γ .

Preparación del compuesto de partida

Se ponen en suspensión 40 g de p-benciloxifenol en 100 ml de metanol. Se añade una solución de metilato de sodio (200 ml de metanol y 4,6 g de Na) y a continuación go
 20 ta a gota 29 g (0,22 moles) de bromuro de ciclopropilmetilo. La mezcla reaccionante se mantiene durante 8 horas a la tem
 peratura de reflujo, se filtra con succión el precipitado obtenido, se disuelve en cloroformo, se lava la solución clorofórmica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se
 25 evapora el disolvente.

Se recogen así 25 g (rendimiento = 50%) de (ciclopropilmetoxi)-4-benciloxi-1-benceno- P. de F. = 96°.

Este éter se desbencila de la forma habitual. Se cristaliza el (ciclopropilmetoxi)-4-fenol en éter de petró-
 30 leo (rendimiento = 86%). P. de F. < 50°.

1) En un matraz Erlenmeyer de 500 ml, se ponen en suspensión 13 g (0,08 moles) de (ciclopropilmetoxi)-4-fenol en 150 ml de agua. Se añaden 4 g de hidróxido de sodio en pastillas y se observa la solubilización del fenol. Se introducen entonces gota a gota 16,4 g (0,12 moles) de epibromhidrina. Se mantiene la mezcla en agitación durante 8 horas a la temperatura ambiente. Se recoge la masa reaccionante con éter; se lava la fase etérea con agua, luego con hidróxido de sodio 0,05N y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad.

Se recogen 14 g (Rendimiento = 79%) de $\left[\text{(ciclopropilmetoxi)-4-fenoxi} \right] \text{-1-epoxi-2,3-propano}$ que después de recristalización en éter de petróleo, funde a 56°.

2) Se condensa el compuesto anterior con isopropilamina en condiciones próximas a las descritas anteriormente. Se obtiene la $\left[\text{(ciclopropilmetoxi)-4-fenoxi} \right] \text{-1-isopropilamino-3-propanol-2}$ con un rendimiento del 60%. El compuesto, después de cristalización en éter de petróleo, y luego en hexano, funde a 78°-80°C.

La base anterior se transforma en su clorhidrato disolviéndola en isopropanol y añadiéndole una solución de ácido clorhídrico gaseoso en éter (rendimiento = 60%). P. de F. = 143-144°.

Análisis:

Calculado %:	C 60,84	H 8,29	N 4,43	Cl 11,22
Encontrado %:	60,94	8,12	4,28	11,22
	60,78	8,33	4,25	11,42

El espectro de R.M.N. ha confirmado la estructura del compuesto.

30

1 EJEMPLO VI - \angle (ciclopropilmetoxi)-4-fenoxi γ -1-t-butil-
amino-3-propanol-2 y su clorhidrato

\angle (I); m = 0; n = 0; p = 2; q = 1; R = -C-(CH₃)₃;
 X = 0; número de código: SL-D.231 γ .

5 Se trabaja como en el Ejemplo V, pero sustituyendo
 do la isopropilamina por la t-butilamina.

El \angle (ciclopropilmetoxi)-4-fenoxi γ -1-t-butilamin
 no-3-propanol-2- se obtiene con un rendimiento del 50% y
 funde a 90°-92°. Su clorhidrato (rendimiento = 55%) funde
 10 a 146-147°.

Análisis:

Calculado %:	C 61,89	H 8,55	N 4,24	Cl 10,74
Encontrado %:	61,79	8,71	4,04	10,72
	61,75	8,71	4,08	10,95

15 El espectro de R.M.N. ha confirmado la estructu-
 ra del compuesto.

EJEMPLO VII - $\{ \angle$ (ciclobutilmetoxi)-2-etil γ -4-fenoxi $\}$ -1-
-isopropilamino-3-propanol-2

20 \angle (I); m = 2; n = 0; p = 3; q = 1; R =
 -CH-(CH₃)₂; X = 0; número de código: SL-
 D.254 γ

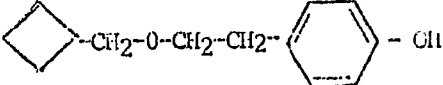
Preparación del compuesto de partida. A una solu-
 ción enfriada a -20° de 32,2 ml de trietilamina (0,23 moles)
 y 12,7 g (0,15 moles) de ciclobutilcarbinol, se añaden gota
 25 a gota 12,7 ml (0,167 moles) de cloruro de metano-sulfonilo,
 de tal forma que la temperatura no sobrepasa -10°. Se deja
 a continuación la mezcla reaccionante a la temperatura am-
 biente durante media hora, se añaden 500 ml de éter, se filtr
 tra el clorhidrato de trietilamina, se lava la fase etérea,
 30 sucesivamente con 100 ml de ácido clorhídrico N, 100 ml de

1 hidróxido de sodio 5N y luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra la solución, se evapora el disolvente y se destila el aceite residual a presión reducida.

5 Se recogen así 11 g de mesilato de ciclobutilmetilo que hierve a 96°/0,1 mm de Hg.

Se sodifican 10 g de (p-benciloxifenil)-2-etanol con 2,2 g de hidruro de sodio al 50% en dimetilformamida, calentando ligeramente para favorecer la reacción. Se añaden a continuación 7,7 g (0,047 moles) de mesilato de
10 ciclobutilmetilo en 10 ml del mismo disolvente. Se calienta el medio reaccionante a 60-70° durante 18 horas, se vierte la mezcla en agua, se extrae con éter, se lava el extracto con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Se recoge el aceite residual con éter
15 de petróleo, se filtra el residuo insoluble (2,3 g de alcohol de partida que no ha reaccionado), se evapora el disolvente y luego se destila el aceite restante a presión reducida.

20 Se recogen así 8 g (rendimiento = 80%) de \square (ciclobutilmetoxi)-2-etil- γ -4-benciloxi-1-benceno. P. de Eb. = 115°/0,01 mm de mercurio.

La debencilación del compuesto anterior a \square (ciclobutilmetoxi)-2-etil- γ -4-fenol  - OH

25 se efectúa en condiciones próximas a las descritas en los ejemplos anteriores. Se obtiene este fenol con un rendimiento del 82%.

1) En condiciones similares a las descritas en el Ejemplo III, se trata el fenol anterior con epibromhidrina
30 y se aísla, con un buen rendimiento, el \square (ciclobutilmeto

1 xi)-2-etil-7-4-fenoxi } -1-epoxi-2,3-propano que se utiliza
sin purificación para el resto de la síntesis.

2) Se hacen reaccionar 5,4 g (0,02 moles) del com-
5 puesto anterior con 25 ml de isopropilamina durante 36 ho-
ras a la temperatura de reflujo. Se evapora hasta sequedad,
se recoge el aceite residual con tolueno y se evapora de
nuevo. Se recoge el residuo de la evaporación con ácido
clorhídrico diluido y éter, se extrae la fase acuosa ácida
con éter, se alcaliniza por medio de carbonato ácido de so-
10 dio y se extrae finalmente una última vez, con éter. Se se-
ca la fase etérea sobre sulfato de sodio; se filtra, se
evapora el disolvente y se obtiene un aceite residual que
cristaliza en pentano y que se recristaliza en hexano.

15 Se recogen así 2 g (rendimiento = 33%) de { [(ciclo-
butimetoxi)-2-etil-7-4-fenoxi } -1-isopropilamino-3-pro-
panol-2- que funde a 62-63°.

Análisis:

	Calculado %:	C 70,99	H 9,72	N 4,35
	Encontrado% :	70,88	9,90	4,29
20		71,06	9,84	4,21

El espectro de R.M.N. confirma la estructura del
compuesto.

El clorhidrato (SIE-020) funde a 104°C.

El fumarato ácido funde a 157°C.

25 EJEMPLO VIII - { [(ciclohexilmetoxi)-2-etil-7-4-fenoxi] -
-1-isopropilamino-3-propanol-2 y su clorhi-
drato

[(I); m = 2; n = 0; p = 5; q = 1; R =
-CH-(CH₃)₂; X = 0; número de código: SL-
30 D.268] .

1 De forma similar a la descrita en el ejemplo VII,
se preparan sucesivamente:

- el mesilato de ciclohexil-metilo; P. de F. < 50°
- el $\left[\text{(ciclohexilmetoxi)-2-etil} \right] \text{-4-benciloxi-1-benceno}$;
5 P. de Eb. 170/0,06 mm.
- el $\left[\text{(ciclohexilmetoxi)-2-etil} \right] \text{-4-fenol}$ que es un aceite
que no se ha purificado.
- el $\left\{ \left[\text{(ciclohexilmetoxi)-2-etil} \right] \text{-4-fenoxi} \right\}$ -1-epoxi-2,3
-propano, aceite que se utiliza sin redestilación para
10 el resto de la síntesis.
- el $\left\{ \left[\text{(ciclohexilmetoxi)-2-etil} \right] \text{-4-fenoxi} \right\}$ -1-isopro-
pilamino-3-propanol-2- que se transforma inmediatamente
en su clorhidrato. Este último funde a 122°.

Análisis:

15	Calculado %:	C 65,34	H 9,39	N 3,62	Cl 9,18
	Encontrado %:	65,31	9,58	3,63	8,98
		65,49	9,72	3,78	9,17

El espectro de R.M.N. ha confirmado la estructu-
ra de este compuesto.

20 EJEMPLO IX - (ciclopropil-propoxi-4-fenoxi)-1-isopropilami-
no-3-propanol-2- y su clorhidrato

$\left[\text{(I)} \right]$; p = 2; q = 3; m = 0; n = 0; R =

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; X = 0; número de código: SL-D.311.]

25 Preparación del compuesto de partida. (ciclopro-
pilpropoxi-4-fenol). Se enfría hacia -20°C -30°C 7,8 g de
ciclopropilpropanol en solución en 16,7 ml de trietilamina.
Se añade entonces, agitando fuertemente, 6,6 ml de cloruro
de metano-sulfonilo de tal forma que la temperatura no so-
brepase -10°C.

30 Se observa una formación de masa en el medio reac

1 cionante un poco antes de terminar la adición. Se añaden
200 ml de éter y se filtra. La fase eterea se lava con áci-
do clorhídrico N y luego con una solución de NaHCO_3 . Des-
5 pués de secar y evaporar el éter, se obtienen 12,4 g (ren-
dimiento: 90%) de mesilato de diclopropilpropilo en forma
de un aceite.

A 13,9 g de p-benciloxi-fenol en 60 ml de etanol,
se añaden 12,43 ml de una mezcla de metilato de sodio y al-
cohol metílico 5,6 N (un equivalente). Se introducen enton-
10 ces, de una vez, 12,4 g de mesilato de ciclopropilpropilo
en 40 ml de etanol y se calienta a reflujo de este disolven-
te durante 3 horas. El etanol se expulsa por destilación,
el residuo se recoge con cloroformo, se lava con agua, con
sosa N, y luego con agua. Del cloroformo se obtienen: 15,4
15 g de ciclopropilpropoxi-4-benciloxi-1-benceno (rendimiento
78,5%) P. de F. = 60°C (MeOH).

Se someten a hidrogenación catalítica 14,6 g de
ciclopropilpropoxi-4-benciloxi-1-benceno en suspensión en
500 ml de metanol (catalizador: Pd/C. al 10%; temperatura:
20 20°C; presión atmosférica).

Después de filtración y evaporación del metanol,
se obtienen 9 g de ciclopropilpropoxi-4-fenol (rendimiento:
90,5%) P. de F. = 37°C (Tottoli)

1) Se agita durante 15 horas a la temperatura ambien-
25 te una mezcla de 9 g de ciclopropilpropoxi-4-fenol, 150 ml
de agua, 3 g de KOH y 7,7 g de epibromhidrina. El medio reac-
cionante se extrae con éter, se lava con NaOH N, y luego con
agua. El éter se evapora, el exceso de epibromhidrina se eli-
mina por arrastre con xileno (destilación/15 mm de Hg). Se
30 obtiene el (ciclopropilpropoxi-4-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano

1 con un rendimiento del 100%.

2) Se dejan reposar durante 30 horas 11,7 g de (ciclopropilpropoxi-4-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano bruto, en solución en 50 ml de isopropilamina. Después de un reflujo
5 de 3 horas para completar la reacción, la isopropilamina en exceso se evapora, el residuo se recoge con éter al que se añade un equivalente de éter clorhídrico.

Se obtienen entonces 10 g de clorhidrato bruto de (ciclopropilpropoxi-4-fenoxi)-1-isopropilamino-3-propanol-2, que se recristaliza dos veces en una mezcla de éter isopropílico/isopropanol 90/10 (peso obtenido igual 8,45 g).
10 Rendimiento: 53% (con relación al fenol). P. de F. = 115°C.

Análisis:

Calculado %: C 62,87 H 8,79 O 13,96 N 4,07 Cl 10,31
15 Encontrado %: 62,83 9,15 14,30 3,98 10,28
H₂O = 0,2%

EJEMPLO X - (ciclobutilmetoxi-2-etoxi)-4-fenoxi-1-isopropilamino-3-propanol-2- y su clorhidrato

∟(I); p = 3; q = 1; m = 2; n = 1; R =
20 CH(CH₃)₂; X = 0; número de código: SL-E.0967.

Preparación del compuesto de partida. Ciclobutilmetoxi-2-etoxi-4-fenol. Se introducen en una bomba de acero inoxidable de 250 ml, enfriada a -15°C, 246,8 g de ciclobutilmetanol, 42 g de óxido de etileno y 2,8 g de sodio muy
25 rápidamente. Se cierra la bomba y se deja volver a la temperatura ambiente. Se calienta durante 4 horas a 60°C. Se destila entonces a presión atmosférica, el ciclobutilmetanol en exceso, y luego con trompa de agua. Se obtienen 52 g (rendimiento: 40%) de ciclobutilmetoxi-etanol.

30 En un Erlenmeyer de 100 ml, provisto de un termó-

1 metro y una agitación magnética, se enfrían a -10°C 32 ml
de piridina y luego se añade de una sola vez 19,3 g de clo-
5 ruro de p-toluensulfonilo. Se añaden entonces gota a gota
sin sobrepasar los 0°C , 13 g del alcohol anterior, solubi-
lizado en 16,4 ml de piridina. La reacción es muy exotér-
mica. Se deja volver a la temperatura ambiente y se deja
una noche en reposo. Se vierte sobre hielo, se acidifica
con 70 ml de ácido clorhídrico concentrado, se extrae tres
10 veces con éter, se lava con agua, con bicarbonato de sodio
y luego con agua; se seca sobre MgSO_4 se filtra y se evapo-
ra hasta sequedad. Se aislan 21 g de un aceite que se puri-
fica por cromatografía. Se aislan entonces 17,4 g (rendi-
miento: 70%) de tosilato de ciclobutilmetoxietanol.

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y tres
bocas, provisto de una agitación magnética, un termómetro
y un refrigerante, se introducen 1,58 g de sodio en 48,3
ml de metanol y luego se añaden 13,8 g de p-benciloxi-fe-
nol, de una sola vez; se agita durante 30 minutos: la solu-
bilización es total (coloración marrón oscura). Se introdu-
20 cen entonces 17,4 g del tosilato anterior, se lleva a re-
flujo 4 horas. Se filtran en caliente las sales minerales,
se evapora hasta sequedad, se recogen con éter, se lava la
fase orgánica con sosa 5N y luego con agua, se seca sobre
 Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad. Se aislan 11,5 g (ren-
25 dimiento: 60%) de éter bencílico de (ciclobutilmetoxi-2-
-etoxi-4)-fenol en forma de aceite.

Se hidrogena a una presión de 40 kg/cm^2 a 40°C ,
25,2 g del producto anterior solubilizado en 150 ml de me-
tanol, con 2,5 g de paladio/C al 10%.

30 Se filtra el catalizador, se evapora hasta seque-

1 dad. Se aislan 16,7 g de (ciclobutil-metoxi-2-etoxi)-4-fenol que se utiliza bruto en la etapa siguiente.

5 1) En un Erlenmeyer de 250 ml, provisto de una agitación magnética, un termómetro y un refrigerante, se introducen 16,7 g del fenol anterior y 75 ml de sosa normal. Se agita 15 minutos; se observa una solubilización total. Se añaden entonces 20,6 g de epibromhidrina. Se agita 10 horas a la temperatura ambiente, Se extrae con éter, se lava con agua, con sosa 2N y luego con agua; se seca sobre 10 $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad.

Se aislan 20,5 g (rendimiento: 98%) de (ciclobutilmetoxi-2-etoxi)-4-fenoxi-epoxi-2,3-propano en forma de un aceite.

15 2) En un Erlenmeyer de 250 ml, provisto de un agitador, se coloca el epóxido anterior y 70 ml de isopropilamina. Se lleva a reflujo 5 horas. La reacción es total.

Se evapora hasta sequedad. Se hace un lavado medio ácido y luego se repasa con la base, se lava con agua y se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad. 20

El aceite residual cristaliza en éter de petróleo, se eliminan todas las impurezas.

Se recristaliza en caliente en éter de petróleo. Se obtienen 10 g (rendimiento: 40%) de \square (ciclobutilmetoxi-2-etoxi)-4-fenoxi \square -1-isopropilamino-3-propanol-2. P. F. = 25 56°C.

30 Clorhidrato (SIE - 096). Se solubiliza la base en un mínimo de isopropanol, se añade éter clorhídrico y luego se insolubiliza el clorhidrato con éter hasta una ligera turbidez. El clorhidrato cristaliza lentamente.

1 Se aislan, después de cristalización 7 g del clorhidrato puro. P. F. = 97°C.

Análisis:

	Calculado %:	C 61,03	H 8,62	O 17,11	N 3,75	Cl 9,48
5	Encontrado %:	60,89	8,45	17,35	3,79	9,41
		61,14	8,79		3,73	

EJEMPLO XI - \sphericalangle (ciclobutilmetoxi-2-etil)-4-fenoxi γ -1-(metil-1-ciano-2-etilamino)-3-propanol-2 y su clorhidrato.

10 \sphericalangle (I); p = 3; q = 1; m = 2; n = 0; R =
 CH-CH₂-CN; X = 0; número de código: SLE.024 γ
 |
 CH₃

15 En un Erlenmeyer de 100 ml, provisto de un agitador magnético y refrigerante de aire, se introducen 8 g de \sphericalangle (ciclobutilmetoxi-2-etil)-4-fenoxi γ -1-epoxi-2,3-propano, preparado en el ejemplo VII, y 10,13 g de metil-1-ciano-2-etilamina. Se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas, más una noche en reposo.

20 Se evapora la amina en exceso con la bomba a vacío.

El aceite residual se purifica por lavado en medio ácido.

25 Se aislan 5,15 g (rendimiento: 50%) de \sphericalangle (ciclobutilmetoxi-2-etil)-4-fenoxi γ -1-(metil-1-ciano-2-etilamino)-3-propanol-2, en forma de un aceite amarillo pálido. Se solubiliza el aceite en 20 ml de alcohol isopropílico y luego se añaden 1 cm³ de HCl concentrado. Se insolubiliza el clorhidrato por adición de éter hasta ligera turbidez. El clorhidrato cristaliza suavemente.

30 Se aislan, después de recristalización en una mez-

1 cla de isopropanol y éter, 4,2 g de clorhidrato. P.F. =
126°C. Rendimiento = 40%.

Análisis:

	Calculado %:	C 62,73	H 8,16	N 7,31	Cl 9,26
5	Encontrado %:	62,31	8,28	7,26	9,28
		62,33	8,14	7,28	9,13

EJEMPLO XII - ∩(ciclobutilmetoxi-2-etil)-4-fenoxi 7-1(ace-
tilamino-2-etilamino)-3-propanol-2 y su clor-
hidrato.

10 ∩(I); p = 3; q = 1; m = 2; n = 0; R =
CH₃CONHCH₂CH₂; X = 0; número de código:
SL-E.025 7

15 En un Erlenmeyer de 100 ml, provisto de un agita-
do magnético, se introducen 8 g de ∩(ciclobutilmetoxi-2-
-etil)-4-fenoxi 7-1-etoxi-2,3-propano, preparado en el ejem-
plo VII y 12,4 g de n-acetil-etilendiamina.

Se agita a la temperatura ambiente durante 5 ho-
ras y luego se deja una noche en reposo.

20 Se vierte sobre agua, se filtra, se lava incluso
dos veces con agua. Después de haber secado, se aislan 8,3
g (rendimiento: 75%) de ∩(ciclobutilmetoxi-2-etil)-4-feno-
xi 7-1(acetilamino-2-etilamino)-3-propanol-2. P.F. = 108°C.

25 Clorhidrato (SLE-025). Se prepara el clorhidrato
disolviendo la base en una cantidad mínima de alcohol etíli-
co, y luego se añaden gota a gota 1,5 cm³ de HCl concentra-
do. Se insolubiliza el clorhidrato por adición de éter has-
ta una ligera turbidez y luego se deja cristalizar.

30 Después de recristalización en una mezcla de eta-
nol/éter, se aislan 4,8 g (rendimiento: 40%) de clorhidrato.
P.F. = 150°C.

1 Análisis:

Calculado %: C 59,61 H 8,75 N 6,95 Cl 8,79

Encontrado %: 59,38 8,58 6,85 8,92

59,60 8,63 6,87

5 EJEMPLO XIII - \sphericalangle (ciclopropilmetiltio-2-etoxi)-4-fenoxi 7-
-1-isopropil-amino-3-propanol-2 y su clorhi-
drato.

\sphericalangle (I); p = 2; q = 1; m = 2; n = 1; R =

CH(CH₃)₂; X = S; número de código: SLD-2997.

10 Preparación del compuesto de partida: (ciclopro-
pil-metiltio-2-etoxi-4-fenol.

Se disuelven 4,4 g (0,04 moles) de hidroquinona en 10 cm³ de D.M.F., se añaden bajo nitrógeno, 1,78 cm³ (0,01 ml) de MeONa 5,8 N. El derivado sodado precipita.

15 Se calienta la suspensión alrededor de 60°C y se añaden, muy lentamente, 1,5 g (0,01 mol) de cloruro de ciclopropil-metiltio-etilo en 10 cm³ de D.M.F. La adición se hace en media hora, se calienta tres horas a 70°C. Se expulsa la D.M.F. en el evaporador, se recoge el residuo con cloro-
 20 formo. Una parte de la hidroquinona precipita. Se filtra con succión.

La solución clorofórmica se lava dos veces con agua y luego se seca sobre MgSO₄. Se concentra.

25 Después de pasar sobre columna de sílice en CH₂CH₂, el producto deseado pasa en cabeza. Se obtienen 1,1 g del producto puro. Rendimiento: 50%.

1) Se disuelven 6,7 g del fenol anterior en 29,9 cm³ de NaOH N. Se añaden 4,8 g (exceso 20%) o 3 cm³ de epibromhidrina. Se agita una hora a la temperatura ordinaria. Se añ
 30 de de nuevo, 1,5 cm³. Se agita 2 horas más. Se extrae con

1 éter 2 veces. Las soluciones etéreas se lavan con agua, se
secan y concentran.

Se añade tolueno y se calienta a 60°C para elimi-
nar el exceso de epibromhidrina. Se obtienen 7,8 g (rendi-
5 miento: 94%) de $\left[\text{(ciclopropilmetiltio-2-etoxi)-4-fenoxi} \right] \text{-1-}$
 $\text{-1-epoxi-2,3-propano.}$

2) Se hacen reaccionar 7,8 g del epoxido anterior
con 50 cm³ de isopropilamina y 2 gotas de agua. Se deja una
noche a temperatura ambiente.

10 Se concentra en evaporador.

Se disuelve el residuo en CH₂Cl₂ y se pasa sobre
una columna de sílice (10 g por gramo de producto).

El producto no es eluido más que por el metanol.

15 El $\left[\text{(ciclopropilmetiltio-2-etoxi)-4-fenoxi} \right] \text{-1-}$
 $\text{-isopropilamino-3-propanol-2}$ cristaliza (2,5 g). P.F.
< 45°C. Rendimiento 27%.

Clorhidrato (SID -299)

P.F. = 86°C.

20 EJEMPLO XIV - $\left[\text{(ciclobutilmetiltio-2-etil)-4-fenoxi} \right] \text{-1-}$
 $\text{-isopropilamino-3-propanol-2}$ y su clorhidrato.

$\left[\text{(I)} \right]$; p = 3; q = 1; m = 2; n = 0; R = CH(CH₃)₂;
X = S; número de código: SIE-056 $\left[\right]$.

Preparación del compuesto de partida: (ciclobutil
metiltio-2-etil-4-fenol. En un reactor de 4 litros colocado
25 bajo nitrógeno, que contenía 28 g (0,74 moles) de hidruro
de litio y aluminio y 600 ml de éter anhidro se añade una
solución etérea de 100 g (0,60 moles) de ácido p-metoxi-fe-
nil-acético. Se lleva a reflujo durante 3 horas. Se enfría
la mezcla en un baño de hielo/sal y se elimina el exceso de
30 hidruro añadiendo con precaución 25 ml de agua y luego 25

1 ml de NaOH al 15% y finalmente 20 ml de agua. El precipita-
do blanco se elimina por filtración y después de la evapo-
ración del éter se obtienen 80 g de aceite. Este aceite,
destilado bajo 0,07 mm de Hg y a una temperatura de 115°C,
5 da 77 g de (p-metoxi-fenil)-2-etanol-1. Rendimiento: 85%.

Se enfrían en un baño de hielo/sal 7 g (0,026 mo-
les) de tribromuro de fósforo. Se añaden a esta temperatu-
ra 2 g (0,013 moles) de (p-metoxi-fenil)-2-etanol-1 bastan-
te rápidamente. La mezcla se deja volver a la temperatura
10 ambiente con agitación y luego se lleva a reflujo aproxima-
damente dos horas. Se evapora el tribromuro de fósforo en
exceso. Se enfría el residuo con hielo/sal, se añade con
precaución agua y se extrae con éter el aceite. Se lava la
fase etérea varias veces con agua, se seca sobre sulfato de
15 magnesio. Después de evaporación del éter se obtienen 2,4
g de aceite. Se destila este aceite a 10 mm de Hg a una tem-
peratura de 140°C, obteniéndose 2,4 g de bromuro de (p-meto-
xi-fenil)-2-etilo. Rendimiento: 85%.

Análisis:

20	Calculado %:	C 50,26	H 5,15	Br 37,15
	Encontrado %:	50,54	5,14	37,17
		50,56	5,29	37,11

En un Erlenmeyer colocado bajo nitrógeno, provis-
to de un agitador y de un refrigerante de reflujo, se intro-
ducen 28 g (0,130 moles) de bromuro de (p-metoxi-fenil)-2-
25 -etilo, 9,90 g (0,130 moles) de tiourea y 250 ml de etanol.
La mezcla se lleva a reflujo aproximadamente durante dos ho-
ras. Se deja la mezcla enfriar y se añaden 130 ml de sosa
2N. Se lleva a reflujo 2 horas. Se evapora el etanol y des-
30 pués de enfriamiento se acidifica el residuo con ácido clor

1 hídrico concentrado. Se extrae con éter. Se lava la fase
 etérea con agua, con agua con bicarbonato y luego de nuevo
 con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el
 éter. Se obtienen 21,4 g de aceite que, después de destila-
 5 ción a 0,1 mm de Hg y a una temperatura de 115°C, da 19,2
 g de (p-metoxi-fenil)-2-etano-tiol. Rendimiento: 88%.

Análisis:

	Calculado %:	C 64,25	H 7,19	S 19,06
	Encontrado %:	64,55	7,43	18,96
10		64,33	7,40	19,05

En un Erlenmeyer provisto de un agitador magnéti-
 co, un refrigerante de reflujo y colocado bajo nitrógeno,
 se introducen 11 g (0,065 moles) de (p-metoxi-fenil)-2-eta-
 no-tiol y 4,23 g (0,065 moles) de potasa en pastillas, di-
 15 sueltos en 70 ml de metanol. La mezcla se agita a la tempe-
 ratura ambiente y luego se introducen gota a gota a esta
 temperatura, 11,16 g (0,068 moles) de mesilato de ciclobu-
 tilmetilo diluido en 20 ml de metanol. La mezcla se lleva a
 reflujo durante aproximadamente dos horas. Se elimina el
 20 resto insoluble por filtración. Se evapora el metanol. Se
 recoge el residuo con éter, se lava la fase etérea con agua
 se seca sobre el sulfato de magnesio y se evapora el éter.
 Se obtienen 14,8 g de aceite que destilado a 0,1 mm de Hg
 y a una temperatura de 135°C, da 11,2 g de (ciclobutil-me-
 25 til-tio-2-etil)-4-metoxi-1-benceno, que cristaliza. P.F. =
 52°C. Rendimiento: 72%.

Análisis:

	Calculado %:	C 62,66	H 7,51	S 11,95
	Encontrado %:	62,52	7,55	11,89
30		62,53	7,57	11,92

1 En un Erlenmeyer, colocado bajo nitrógeno y pro-
 visto de un refrigerante a reflujo, se introducen 10 g (
 0,042 moles) del compuesto anterior y 7,3 g (0,063 moles)
 de clorhidrato de piridina. Se sumerge la mezcla en un ba-
 5 ño de aceite a 210°C. Se mantiene a esta temperatura con
 agitación durante 45 minutos. Se enfría y se recoge la ma-
 sa sólida con éter. Se añade agua. Se decanta y se lava la
 fase etérea varias veces con agua. Se seca el éter sobre
 sulfato de magnesio y se evapora. Se obtienen 7,8 g de acei-
 10 te, que después de destilación a 145°C a 0,05 mm de Hg, da
 6,1 g de p-(ciclobutilmetil-tio-2-etil)-fenol.

Rendimiento: 65%.

Análisis:

	Calculado %:	C 70,22	H 8,16	S 14,42
15	Encontrado %:	70,05	8,22	14,51
		70,13	8,35	14,45

1) En un Erlenmeyer colocado bajo nitrógeno, se in-
 trodujeron: 13 g (0,058 moles) de p-(ciclobutil-metil-tio-
 -2-etil)-fenol puesto en suspensión en 80 ml de agua. La
 20 temperatura se mantiene inferior a 20°C y se añaden 2,72 g
 (0,068 moles) de sosa en pastillas. La solución llega a ser
 homogénea. Se agita 30 minutos aproximadamente y luego se
 añaden, gota a gota a la temperatura ambiente, 11,92 g
 (0,087 moles) de epibromhidrina. Se agita a la temperatura
 25 ambiente, aproximadamente durante 4 horas. La solución se
 vuelve turbia. Se extrae la fase aceitosa con éter. Se lava
 la fase etérea con sosa 2N y luego con agua. Se seca el éter
 sobre sulfato de magnesio y luego se evapora. Se destila en
 un horno de bolas a una temperatura de 160°C y a una presión
 30 de 0,04 mm de Hg. Se obtienen 6,2 g (rendimiento: 38,8%) de

1 \lceil (ciclobutilmetiltio-2-etil)-4-fenoxi \rceil -1-epoxi-2,3-propa-
no,, que se utiliza directamente.

2) En un Erlenmeyer colocado bajo nitrógeno, se in-
troducen: 6,2 g (0,0129 moles) del epóxido anterior y 14 ml
5 de isopropilamina. Se agita la mezcla a la temperatura am-
biente aproximadamente 72 horas. Se evapora la isopropilami-
na en exceso arrastrándola con un poco de tolueno. El pro-
ducto sólido obtenido se destila a una temperatura de 180°C
y a 0,04 mm de Hg. Se obtienen 1,4 g (rendimiento: 32%) de
10 \lceil (ciclobutilmetiltio-2-etil)-4-fenoxi \rceil -1-isopropilamino-
-3-propanol-2. P.F. = 52°C.

Análisis:

	Calculado %:	C 67,61	H 9,26	N 4,15	S 9,50
	Encontrado %:	67,25	9,38	4,08	9,60
15		67,44	9,54	4,02	9,51

El espectro de R.M.N. está de acuerdo con la es-
tructura.

20 EJEMPLO XV - \lceil (ciclobutilmetilsulfonil-2-etil)-4-fenoxi \rceil -
-1-isopropilamino-3-propanol-2 y su clorhidra-
to.

\lceil (I); p = 3; q = 1; m = 2; n = 0; R = CH(CH₃)₂;
X = SO₂; número de código: SLE-060 \rceil .

Preparación del compuesto de partida: (ciclobutil-
metilsulfonil-2-etil)-4-fenol.

25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, pre-
visto de un agitador magnético, se introducen 20,6 g de áci-
do m-cloro-perbenzoico al 85% y 100 ml de cloruro de metile-
no. La mezcla se enfría a -10°C y se introduce gota a gota,
vigilando que la temperatura sea \leq -10°C, 12 g de (ciclobu-
30 tilmetiltio-2-etil)-4-metoxi-1-benceno.

1 Después de terminar la introducción, se mantiene
la mezcla una hora entre -10° y 0°C . Se deja volver a la
temperatura ambiente. Se elimina el precipitado por filtra-
ción, se evapora el cloruro de metileno y se recoge el re-
5 siduo sólido con éter. La solución etérea se lava con agua
con bicarbonato y luego con agua, y se seca sobre sulfato
de magnesio. Se evapora el éter y se cristaliza el residuo
sólido en una mezcla de metanol 90/agua 10. Se obtienen 11
g de (ciclobutilmetilsulfonil-2-etil)-4-metoxi-1-benceno.
10 Rendimiento: 80,9%. P. de F. = 52°C .

Análisis:

Calculado %: C 62,66 H 7,51 S 11,95

Encontrado %: 62,52 7,55 11,89

62,53 7,57 11,92

15 En un Erlenmeyer colocado bajo nitrógeno, se in-
troducen 10 g del compuesto anterior y 6,35 g de clorhidra-
to de piridina. Se sumergió la mezcla en un baño de aceite
a $180-190^{\circ}\text{C}$ y se mantiene una hora a esta temperatura con
agitación. Después de enfriamiento, se añade agua y se ex-
20 trae con éter. Se lava la fase etérea con agua, se seca so-
bre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtienen 8,7 g de
(ciclobutilmetilsulfonil-2-etil)-4-fenol sólido y puro. Ren-
dimiento: 92,5%. Punto de fusión 112°C .

1) 25 En un Erlenmeyer colocado bajo nitrógeno, se in-
troducen 8,6 g de (ciclobutilmetilsulfonil-2-etil)-4-fenol
y 150 ml de agua. La mezcla se agita de tal forma que el
sólido esté en suspensión. Se añade 1,7 g de sosa en pasti-
llas manteniendo la temperatura inferior o igual a 20°C . To-
do pasa a la solución. Se añaden a la temperatura ambiente
30 6,94 g de epibromhidrina gota a gota. Se agita durante una

1 noche. El epóxido precipita poco a poco. Se enfría a 10°C.
Se filtra con succión el precipitado. Se recoge con éter,
se lava la solución etérea con agua y se seca sobre sulfa-
to de magnesio. Después de evaporación del éter, se obtie-
5 nen 8,8 g de $\left[\text{(ciclobutilmetilsulfonil-2-etil)-4-fenoxi} \right]$ -
-1-epoxi-2,3-propano, utilizado directamente.

2) Se agita a la temperatura ambiente, durante 72 ho-
ras aproximadamente, 8,6 g del epóxido anterior y 80 ml de
isopropilamina. El epóxido pasa a la solución. Se evapora
10 la isopropilamina en exceso. Se tritura el residuo sólido
en éter de petróleo y luego se filtra con succión. Después
de pasar sobre una columna de sílice y de recristalización
en éter isopropílico, se obtienen 3 g de $\left[\text{(ciclobutilmetil-}\right.$
 $\left. \text{sulfonil-2-etil)-4-fenoxi} \right]$ -1-isopropilamino-3-propanol-2.
15 P. de F. = 98°C.

Clorhidrato SLE-060: Se disuelve la base en una
cantidad mínima de etanol. Se añade la cantidad teórica de
éter clorhídrico. El clorhidrato precipita. Se recristaliza
en una mezcla de etanol/éter. Se obtienen 2,7 g de clorhi-
20 drato puro.

Rendimiento: 27%. Punto de fusión: 143°C.

Análisis:

Calculado %:	C 56,21	H 7,94	N 3,45	Cl 8,73	S 7,90
Encontrado %:	56,22	8,13	3,30	8,54	8,14
	56,19	8,06	3,35	8,73	8,17

25 EJEMPLO XVI - $\left[\text{(ciclopropilmetilsulfonil-2-etoxi)-4-fenoxi} \right]$ -
-1-isopropilamino-3-propanol-2

$\left[\text{(I)} \right]$; p = 2; q = 1; m = 2; n = 1; R =

CH(CH₃)₂; X = SO₂; número de código: SLE-155.]

30 Se disuelven 7 g (0,02 moles) de $\left[\text{(ciclopropilme-} \right.$

1 tilitio-2-etoxi)-4-fenoxi]-1-isopropilamino-3-propanol-2-
en 7 cm³ de CH₃COOH. Se enfría la solución a 0°C y se añaden
gota a gota 5 cm³ de H₂O₂ de 110 volúmenes. Se deja vol
5 ver a la temperatura ambiente y luego se calienta 3/4 de ho
ra a 75-80°C. Se concentra hasta sequedad. Se recoge con
MeOH. Esta solución se pasa sobre una columna intercambia-
dora de iones para obtener el [(ciclopropilmetilsulfonil-
-2-etoxi)-4-fenoxi]-1-isopropilamino-3-propanol-2.

Después de cromatografía sobre columna de sílice,
10 se cristaliza la base en éter. Después de recristalización
en isopropanol, el compuesto funde a 90-92°C.

Peso obtenido: 2 g. Rendimiento: 27%.

En la Tabla I siguiente, se recogen todos los com
puestos del invento que se han preparado. Las característi-
15 cas dadas son los puntos de fusión (en °C) de la base o sal.

TABLA I



Nº de código	Ejemplo	P	q	m	n	R	X	Característica (P. de F. en gC)
SID-177	1	2	1	2	1	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato 94-6
SID-178	2	2	1	2	1	C (CH ₃) ₃	0	Fumarato neutro 158-60
SID-212	3	2	1	2	0	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato base 71 116
SID-224	4	2	1	1	0	CH (CH ₃) ₂	0	base 48
SID-230	5	2	1	0	0	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato base 78-80 144
SID-231	6	2	1	0	0	C (CH ₃) ₃	0	Clorhidrato base 90-2 146-7
SID-254 SLE-020	7	3	1	2	0	CH (CH ₃) ₂	0	base 63 clorhidrato 104 fumarato ácido 157

TABLA I (Continuación)

Nº de código	Ejemplo	P	q	m	n	R	X	Característica (P. de F. en sc)
SID-268	8	5	1	2	0	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato 122
SID-311	9	2	3	0	0	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato 115
SLE-096	10	3	1	2	1	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato base 56 97
SLE-024	11	3	1	2	0	CH $\begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{CN} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	0	Clorhidrato 126
SLE-025	12	3	1	2	0	(CH ₂) ₂ NH COCH ₃	0	Clorhidrato 150
SID-299	13	2	1	2	1	CH (CH ₃) ₂	S	Clorhidrato 86
SLE-056	14	3	1	2	0	CH (CH ₃) ₂	S	Base 52
SLE-060	15	3	1	2	0	CH (CH ₃) ₂	SO ₂	Clorhidrato Base 98 143
SLE-155	16	2	1	2	1	CH (CH ₃) ₂	SO ₂	Base 91
SID-291	17	4	1	2	0	CH (CH ₃) ₂	0	Fumarato neutro 139

TABLA I (continuación)


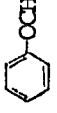

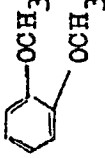

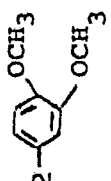
Nº de código	Ejemplo	p	q	m	n	R	X	Característica (P. de F. en eC)
SIE-080	18	3	1	1	0	CH (CH ₃) ₂	0	Clorhidrato Base 58 98
SIE-049	19	3	1	2	0	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---CH---}(\text{CH}_2)_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	0	Base 56
SIE-055	20	3	1	2	0	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---CH---}(\text{CH}_2)_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	0	Base 57
SIE-059	21	3	1	2	0	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---CH---}(\text{CH}_2)_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	0	Base 56
SIE-111	22	3	1	2	0	$\text{---CH}_2\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 	0	Clorhidrato Base 54 152
SIE-150	23	3	1	2	0		0	Clorhidrato 130
SIE-061	24	3	1	3	0	CH (CH ₃) ₂	0	Oxalato ácido 117

TABLA I (continuación)

Nº de código	Ejemplo	p	q	m	n	R	X	Características (P. de F. en 9C)
SIE-185	25	3	1	2	1	CH (CH ₃) ₂	S	Clorhidrato 91
SIE-203	26	4	1	2	1	CH (CH ₃) ₂	0	Base Clorhidrato 65 101-102
SIE-204	27	3	1	2	1	(CH ₂) ₂ - 	0	Base Clorhidrato 79-80 146

1 Los compuestos (I) del invento se han sometido a
una serie de ensayos farmacológicos que han demostrado sus
propiedades interesantes en el campo cardiovascular. Se ha
buscado y estudiado sus propiedades β -bloqueantes selecti
5 vas comparativamente con las del metoprolol o \square (metoxi-2-
-etil)-4-fenoxi γ -1-isopropilamino-3-propanol-2, que es en
si mismo un agente de bloqueo selectivo de los receptores
 β -adrenérgicos.

MÉTODOS

10 Toxicidad aguda: La toxicidad aguda por vías oral e intra-
venosa se ha medido en ratones machos CD1, de un peso me-
dio de 20 g. Se ha observado la mortalidad durante un pe-
ríodo de 5 días después de la administración de los compues
tos. La dosis letal del 50% (DL 50) se ha calculado según
15 el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol, Exp. Ther
1944, 95; 99).

Los resultados se recogen en la Tabla II.

Estudios sobre órganos aislados: Se han utilizado aurícu-
las aisladas previamente de ratas que pesan 250 a 350 g, man
20 tenidas en la solución en Moran (en g/l: NaCl = 7,02; KCl =
0,42; CaCl₂ = 0,24; MgCl₂ = 0,20; NaHCO₃ = 2,0; glucosa =
1,8), oxigenada (95% de O₂-5% de CO₂) a la temperatura de
31°C. Se ha estudiado la taquicardia y el aumento de la fuer
za contráctil provocada por isoprenalina (curva dosis-res-
25 puesta al protagonista) antes y después de la adición del an
tagonista (compuesto (I) o sustancia de referencia) y se cal
culó el pA₂ de cada uno de ellos por el método de Arunlaks-
hana y Schild (Brit. J. Pharmacol. 1959, 14, 48), represen-
tando el pA₂ el logaritmo de la concentración molar del an-
30 tagonista competitivo que necesita una dosis del protagonis-

1 ta dos veces más fuerte para provocar las mismas respues-
tas que las obtenidas en ausencia del antagonista. Los pA_2
encontrados se recogen en la Tabla III.

TABLA II

5 DL50 mg kg⁻¹ (límites de confianza): 95%

COMPUESTO	RATON	
	VIA ORAL	VIA I.V.
10 METOPROLOL	1050 (766-1438)	62 (56-68)
SL D.177	610 (550-665)	76 (72-79)
SL D.178	445 (380-520)	53 (46-61)
15 SL D.212	944 (656-1359)	37 (32-44)
SL D.224	1400 (1238-1582)	88 (64-121)
SL D.230	750 (385-1462)	43 (31-48)
SL D.231	1200 (800-1800)	36 (30-41)
20 SL D.254 } SL E.020 }	658(562-770)	28 (26-31)
SL D.268		35 (30-42)
SL D.291		56 (48-64)
25 SL D.311		71 (55-92)

30

TABLA III

COMPUESTO	Ejemplo	EFECTO SOBRE EL CRONOTROPISMO		EFECTO SOBRE EL INOTROPISMO	
		pA ₂	Relación de actividad con respecto al METOPROLOL	pA ₂	Relación de actividad con respecto al METOPROLOL
METOPROLOL	-	7,64	1,0	7,94	1,0
SL D. 177	1	8,09	2,8	7,97	1,1
SL D. 178	2	7,70	1,4	7,96	1,0
SL D. 212	3	8,53	7,8	8,29	2,2
SL D. 224	4	8,01	2,3	7,89	0,9
SL D. 230	5	8,30	4,6	8,27	2,1
SL D. 231	6	7,54	0,8	7,47	0,3
SL D. 254	7	9,56	83,2	8,11	1,5
SL E. 020	8	6,84	0,2	6,40	0,03
SL D. 268	9	7,04	0,2	7,28	0,2
SL D. 311	10	8,25	4,1	8,29	2,2
SL E. 096	11	6,47	0,07	6,21	0,02
SL E. 024	12	7,43	0,6	7,21	0,2
SL E. 025	13	7,76	1,3	7,83	0,8

TABLA III (Continuación)

COMPUESTO	Ejemplo	EFECTO SOBRE EL CRONOTROPISMO		EFECTO SOBRE EL INOTROPISMO	
		pA ₂	Relación de actividad con respecto al METOPROLOL	pA ₂	Relación de actividad con respecto al METOPROLOL
SL D.056	14	7,11	0,3	6,88	0,09
SL E.060	15	7,93	1,9	7,94	1,0
SL E.155	16	6,79	0,1	6,85	0,08
SL D.291	17	6,89	0,2	6,83	0,08
SL E.080	18	7,44	0,6	7,52	0,4
SL E.049	19	5,11	-	5,91	0,01
SL E.059	21	5,54	-	6,16	0,02
SL E.111	22	7,75	1,3	7,13	0,1
SL E.061	24	7,02	0,2	7,05	0,1

1 Todos los compuestos (I) poseen una actividad in-
hibidora frente a los efectos cardiacos de la isoprenalina
pero no frente a los efectos hipotensores de esta última:
son por tanto agentes de bloqueo selectivo de receptores
5 β_1 -adrenérgicos, es decir los receptores β -adrenérgicos si-
tuados al nivel del corazón y no frente a los receptres
 β_2 -adrenérgicos situados al nivel de los vasos.

 Por último, los compuestos del invento son nota-
bles por su índice terapéutico mucho más favorable que el
10 del metoprolol.

 Los compuestos que revelan ser particularmente in-
teresantes son los compuestos SL D.212, SL E.020, SL E.096
y SL D.299.

15 Los resultados que preceden muestran que los com-
puestos del invento son utilizables en medicina humana y ve-
terinaria, en enfermedades cardiovasculares y principalmen-
te en afecciones coronarias, afecciones que alcanzan el mio-
cardio y las alteraciones del ritmo cardíaco.

20 El invento comprende por consiguiente, todas las
composiciones farmacéuticas que encierran los compuestos de
fórmula general (I) y sus sales como principios activos uni-
dos con todos los excipientes apropiados para su administra-
ción por vía oral, o rectal, o parenteral. Estas composicio-
nes farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustan-
25 cias medicinales con las que estos compuestos y sus sales
son farmacéutica y terapéuticamente compatibles.

 Para la administración por vía oral se utilizan to-
das las formas farmacéuticas apropiadas para esta vía, es de-
cir los comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, cápsulas,
30 sellos, soluciones y suspensiones bebibles, pudiendo variar

1 la toma unitaria del principio activo entre 20 y 100 mg, y
estando comprendida la dosis diaria entre 40 y 800 mg.

5 Para la administración por vía endo-rectal, se
utilizan supositorios que contiene de 40 a 300 mg de prin-
cipio activo y se administran al enfermo a razón de 1 a 3
cada 24 horas.

10 Para la administración por vía parenteral, se
utilizan soluciones inyectables estabilizadas y tamponadas,
preparadas de antemano o extemporáneamente. La dosis de
principio activo por toma unitaria puede variar entre 5 y
50 mg, y la dosis diaria está comprendida entre 5 y 300 mg.

REIVINDICACIONES

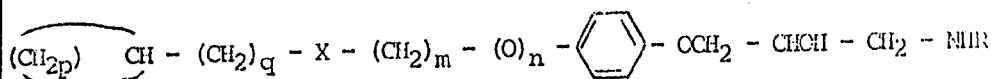
15

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para preparar éteres de feno-
les que responden a la fórmula:

25



30

en la que: p es un número entero de 2 a 5, q es un número
entero de 1 a 4, m es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4, n es igual a
0 ó 1, con la condición de que cuando m es igual a 0, n tam-
bién es igual a 0, X es un átomo de oxígeno o de azufre, o

1

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

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

Madrid, 02.NOV.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

MCC.

