

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

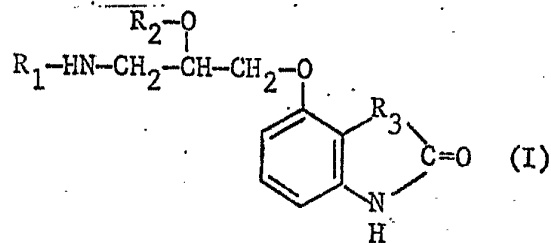


10	ES	16	454779	10	A I
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			- 8 ENE 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	161/76		8.1.76		Suiza.
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D   A61K		
64	TITULO DE LA INVENCION				
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDROXIDIHETEROCICLOS ETERADOS.				
71	SOLICITANTE (S)				
	CIBA-GEIGY AG.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.				
72	INVENTOR (ES)				
	Dr. Knut A. Jaeggi, Dr. Franz Ostermayer, Dr. Herbert Schröter.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	GÓMEZ-ACEBO.				

La presente invención se refiere a hidroxibenzodiheterociclos eterados, especialmente a compuestos de fórmula



5 donde  $\text{R}_1$  significa alquilo inferior, en caso dado sustituido, en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace,  $\text{R}_2$  significa hidrógeno o alcanoilo inferior y  $\text{R}_3$  es un grupo de fórmula  $-\text{R}_3^a-(\text{R}_3^b)_n-$  (Ia), donde  $\text{R}_3^a$  significa el resto de fórmula  $-\text{N}(\text{R}_4)-$  o  $-\text{O}-$ , donde  $\text{R}_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $\text{R}_3^b$  significa el resto de fórmula  $-\text{CH}_2-$  o, en caso de que  $\text{R}_3^a$  signifique  $-\text{N}(\text{R}_4)-$ , de fórmula  $-\text{C}(=\text{O})-$ , y  $n$  representa 0 ó 1, donde un grupo de fórmula Ia, donde  $n$  representa 1, puede estar enlazado bien a través del grupo  $\text{R}_3^a$  o el grupo  $\text{R}_3^b$  con el grupo carbonilo de la agrupación carbamoilo, o las sales del mismo, y a procedimientos para la obtención de estos compuestos, así como a los preparados farmacéuticos conteniendo los compuestos de fórmula I o las sales de aplicación farmacéutica del mismo, y al empleo de estos compuestos, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos.

20 El alquilo inferior  $\text{R}_1$  presenta preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono y es, en primer lugar, isopropilo o terc-butilo, pero también puede ser sec.butilo o 2-metil-2-butilo.

25 Sustituyentes del alquilo inferior  $\text{R}_1$  son, por ejemplo, arilo o ariloxi, donde arilo significa un resto aromático, en caso dado sustituido, en primer lugar fenilo en caso dado sustituido. El fenilo sustituido contiene, por ejemplo, alquilo in-

ferior, hidroxí, alcoxi inferior, metilendíoxi, halógeno y/o carbamoilo en caso dado N-sustituído como sustituyentes, pudiendo estar presentes estos sustituyentes 1 a 3 veces y bien ser iguales o diferentes.

5 El alquilo inferior sustituído  $R_1$  es, por lo tanto, aril-alquilo inferior o ariloxi-alquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace, especialmente fenil-alquilo inferior o feniloxi-alquilo inferior especialmente sustituído en el resto fenilo, en caso dado, por ejemplo, como  
10 indicado, en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace, tal como el correspondiente 1-fenilo- ó 1-feniloxi-2-propilo ó 4-fenil- ó 4-feniloxi-2-butilo, en caso dado sustituído en el resto fenilo, por ejemplo, como indicado, además, sin embargo, también 2-fenil-etilo, donde un resto fenilo sustituído  
15 puede estar sustituído, por ejemplo, por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, metilendíoxi, halógeno y/o carbamoilo en caso dado N-sustituído.

En relación con la presente descripción contienen los restos o compuestos designados con "inferior" siempre que no se  
20 defina otra cosa, preferentemente hasta 7, en primer lugar hasta 4 átomos de carbono.

El alquilo inferior, siempre que no esté especialmente definido como más arriba para  $R_1$ , es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo,  
25 terc.butilo, n-pentilo, 1-metil-2-butilo o neopentilo.

El alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, n-butiloxi o isobutiloxi.

Halógeno es, en primer lugar, halógeno con un número atómico hasta 35, es decir, flúor o bromo y en especial cloro.

30 El carbamoilo está preferentemente N-insustituído,

pero puede ser también, por ejemplo, N-alquilo inferior- o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo o N,N-dimetilcarbamoilo.

5 El alcanóilo inferior es, por ejemplo, acetilo o propionilo, en primer lugar, sin embargo, pivaloilo.

Las sales de los compuestos de fórmula I son, en primer lugar, las sales de adición de ácido y, en especial, las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, con ácidos inorgánicos adecuados, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o  
10 con ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos orgánicos adecuados, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico,  
15 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido benzóico, ácido antra-nílico, ácido 4-hidroxibenzóico, ácido salicílico, ácido fenil-acético, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico,  
20 ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido nafenalensulfónico, ácido sulfanílico o ácido ciclohexilaminsulfónico.

Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán ba  
25 jo los compuestos libres y bajo las sales según sentido y finalidad en caso dado también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de racematos o de antípodas.

30 Los nuevos compuestos presentan valiosas propiedades

farmacológicas, especialmente efectos bloqueadores de los beta-receptores fuertes y de larga duración, lo que se puede demostrar a base de los correspondientes ensayos farmacológicos (véase, por ejemplo, Meier et al., *Arzneimittelforschung*, tomo 20, página 1890 (1970)). Así presentan los nuevos compuestos una inhibición de la taquicardia por isoproterenol en el corazón de la cobaya aislado (según Langendorff) en un margen de concentración de aproximadamente 0,001  $\mu\text{g}/\text{cc}$  hasta unos 1  $\mu\text{g}/\text{cc}$  y una inhibición de la taquicardia y vasodilatación por isoproterenol en el gato narcotizado en un margen de dosificación de unos 0,0003 mg/kg hasta unos 0,3 mg/kg en administración intravenosa. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como bloqueadores de los betareceptores, por ejemplo, en el tratamiento de perturbaciones en el ritmo cardíaco (arritmias) y enfermedades cardíacas coronarias, tales como Angina pectoris, así como también como agentes reductores de la presión sanguínea en el tratamiento de la hipertensión. Además, estos compuestos poseen una eficacia cardioestimulante, tal y como se puede demostrar, por ejemplo, en la aurícula aislada de la cobaya como aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdial en un margen de concentración de unos 0,003 hasta unos 3  $\mu\text{g}/\text{cc}$ . Esta calidad de eficacia se puede demostrar, además, en el gato narcotizado en forma de un aumento de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de aumento de presión máxima (dP/dt) en el ventrículo izquierdo en un margen de dosificación de unos 0,0003 hasta unos 0,3 mg/kg i.v. Los compuestos con tal eficacia cardioestimulante influyen, por lo tanto, la función cardíaca menos que las sustancias que no poseen estas propiedades adicionales.

Algunos de estos compuestos muestran además propiedades bloqueadoras de los alfa-receptores, tal y como se puede

demostrar en el lecho mesenterial aislado-fluido de la rata en un margen de concentración de unos 0,03 hasta unos 3 ug/cc como inhibición de una vasoconstricción inducida por noradrenalina, Mediante este componente de eficacia se puede favorecer, por ejemplo, un efecto reductor de la presión sanguínea.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace, con 3-5 átomos de carbono, que en un átomo de carbono distinto al átomo de carbono de enlace puede estar en caso dado sustituido por fenilo conteniendo hidroxilo, así como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, metilendioxi o halógeno, por ejemplo, cloro, o feniloxi en caso dado conteniendo carbamilo,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde un  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -NH- o -O-, así como -NR<sub>4</sub>-, donde  $R_4$  significa alquilo inferior, y  $R_3^b$  y n tienen los significados arriba indicados, donde un grupo de fórmula Ia, donde n significa 1, puede estar enlazado bien a través del resto  $R_3^a$  o el resto  $R_3^b$  con la agrupación carbonilo, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de tales compuestos.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace, con 3-5 átomos de carbono, ó 2-fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o metilendioxi, donde el alquilo inferior contiene hasta 3 átomos de carbono,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -O- y especialmente -NH-, además -NCH<sub>3</sub>-, y  $R_3^b$  y n tienen los significados arriba indicados y un grupo de fórmula Ia, donde n significa 1, pue-

de estar enlazado bien a través del resto  $R_3^a$  o el resto  $R_3^b$  con la agrupación carbonilo, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de tales compuestos.

5 La invención se refiere especialmente a compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior ramificado en el átomo de carbono de enlace, con 3-5 átomos de carbono, especialmente isopropilo o terc.butilo,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -NH-, además de fórmula -NCH<sub>3</sub>-, y n significa 0, o  
10 las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de tales compuestos.

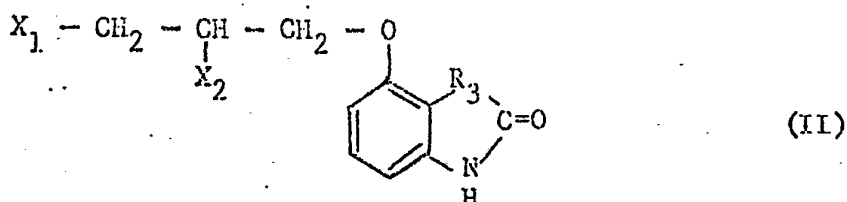
La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa 2-fenilalquilo inferior,  
15 en caso dado sustituido por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó 3,4-metilendioxi, donde el alquilo inferior contiene hasta 3 átomos de carbono,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -NH-, y n representa 0, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de tales compuestos.  
20

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior ramificado en el átomo de carbono de enlace, con 3-5 átomos de carbono, especialmente isopropilo o terc.butilo, y  $R_3$  significa el grupo Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -O- y  $R_3^b$  significa el resto de fórmula -CH<sub>2</sub>-, donde n representa 0 ó 1, pudiendo el grupo de fórmula Ia, donde n representa 1, estar enlazado a través del resto  $R_3^a$  o el resto  $R_3^b$  con la agrupación carbonilo, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de tales compuestos.  
25  
30

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I descritos en los ejemplos o a las sales, especialmente a las sales de adición de ácido, farmacéuticamente utilizables, de tales compuestos.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma en sí conocida.

Se pueden obtener los nuevos compuestos, por ejemplo, si un compuesto de fórmula



10 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R-X<sub>3</sub> (III), donde uno de los grupos X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción y el otro significa el grupo amino primario, y X<sub>2</sub> significa hidroxil o alcanciloxil inferior, o donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> juntos significan el grupo epoxil y X<sub>3</sub> significa el grupo amino primario y, si se desea, un compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre, y/o, si se desea, un racemato obtenido se separa en los antípodas.

20 Un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción, X<sub>1</sub> o bien X<sub>3</sub>, es un grupo hidroxil esterificado por un ácido fuerte, especialmente un ácido inorgánico fuerte, tal como un hidrácido halogenado, especialmente ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico fuerte, especial-  
25 mente un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sul-

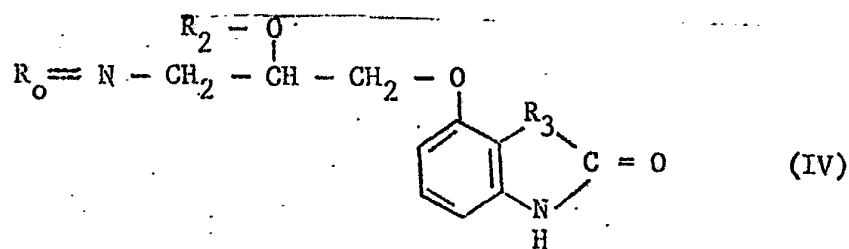
fónico alifático o aromático, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilfenilsulfónico ó ácido 4-bromofenilsulfónico, y representa, en primer lugar, halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, o sulfoniloxi alifática o aromáticamente sustituido, por ejemplo, metilsulfoniloxi ó 4-metilsulfoniloxi.

La reacción de arriba se realiza en forma en sí conocida, trabajándose, especialmente al emplear un producto de partida con un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción, ventajosamente en presencia de un agente básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, o de un medio básico orgánico, tal como de un alcanolato inferior de metal alcalino, y/o un exceso del reactante básico y generalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperaturas desde unos  $-20^{\circ}$  hasta unos  $+150^{\circ}$ , en un recipiente abierto o cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno.

Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener en forma conocida, por ejemplo, transformando en un compuesto correspondiente al producto de partida de fórmula II con grupo hidroxilo libre en lugar de fenólicamente eterado o en una etapa previa en caso dado monocíclica del mismo, el grupo hidroxilo fenólico en el grupo aliloxi y transformando éste en el grupo deseado de fórmula  $X_1-CH_2-CH(X_2)-CH_2-O-$  (IIa). Así se pueden transformar, por ejemplo, en un 3-hidroxi-ftalato de dialquilo inferior el grupo hidroxilo fenólico por tratamiento con un haluro alílico, por ejemplo, bromuro alílico, en presencia de una base adecuada, tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico, en un grupo aliloxi, liberar el ácido 3-aliloxi-ftálico del éster por hidrólisis, por ejemplo, por trata

tamiento con un hidróxido de metal alcalino, y, por ejemplo, por  
tratamiento con anhídrido de ácido acético, transformar en el  
correspondiente anhídrido. Por disociación según Curtius modi-  
ficada del anhídrido de ácido 3-aliloxi-ftálico obtenido, por  
5 ejemplo, por tratamiento con un compuesto azida adecuado, tal  
como un azida de trialquilo inferior-sililo, especialmente tri-  
metilsililazida, se obtiene después de ulterior hidrólisis la  
4-aliloxibenzimidazol-2-ona. El grupo alilo se transforma, por  
ejemplo, por oxidación con peróxido de hidrógeno o un perácido  
10 inorgánico u orgánico adecuado, por ejemplo, ácido 3-cloroper-  
benzóico, en el grupo 2,3-epoxi-propilo deseado; éste se puede  
transformar por tratamiento del compuesto correspondiente con un  
ácido fuerte adecuado, tal como un hidrácido halogenado, en el  
grupo 2-hidroxi-3-reactivo-hidroxi-propilo y en éste, si se de-  
15 sea, transformar el grupo hidroxilo, por ejemplo, por tratamiento  
con un derivado reactivo adecuado, tal como un anhídrido en caso  
dado mixto, un ácido alcano inferior-carboxílico, en un grupo  
alcanoiilo inferior.

Otro procedimiento para la obtención de los compues-  
20 tos de fórmula I, donde  $R_1$  significa un resto alquilo inferior,  
en caso dado sustituido, que lleva en el átomo de carbono de en-  
lace un átomo de hidrógeno, consiste en reducir en un compuesto  
de fórmula



25 donde  $R_0$  significa el resto alquilideno inferior, en caso dado

sustituído, correspondiente a un resto alquilo inferior  $R_1$  en caso dado sustituido, la agrupación de fórmula  $R_0=N-$  (IVa) a la agrupación de fórmula  $R_1-NH-$  (IVb), y, si se desea, efectuando las restantes etapas del procedimiento adicionales.

5 La transformación reductiva de arriba de un resto de fórmula IVa en la agrupación deseada de fórmula IVb se puede realizar en forma conocida empleándose como agente de reducción adecuado especialmente agentes de hidrorreducción de metal ligero, tales como hidruros de metal alcalino-boro, por ejemplo, hidruros de sodio-boro, así como hidruros de metal alcalino-ciano-boro, por ejemplo, hidruros de sodio-ciano-boro, o hidruros de boro, por ejemplo, diborano, además hidrógeno catalíticamente activado, tal como, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de metal pesado, por ejemplo, níquel Raney, óxido de platino o paladio.

15 Las reducciones de arriba se realizan en forma en sí conocida, generalmente en presencia de un disolvente inerte y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperaturas desde unos  $-20^\circ$  hasta unos  $+150^\circ$ , y/o en un recipiente cerrado bajo presión y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

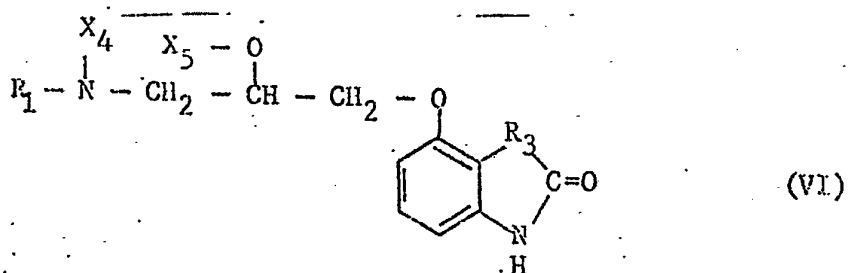
25 Los productos de partida de fórmula IV se pueden obtener en forma en sí conocida transformando, por ejemplo, en un compuesto correspondiente al producto de partida de fórmula IV con grupo hidroxilo libre en lugar de fenólicamente eterado, o en una etapa previa en caso dado monocíclica del mismo el grupo fenólico en el grupo aliloxi y transformando éste a través del grupo 2,3-epoxi-propiloxi y el grupo 3-amino-2-hidroxi-propiloxi en el grupo deseado de fórmula  $R_0=N-CH_2-CH(OR_2)-CH_2-O-$  (IVc).

30 Así se puede obtener, por ejemplo, por tratamiento de (2,3-epo-

xi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona con amoníaco y reacción de la (3-amino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona así obtenible con un compuesto carbonilo de fórmula  $R_0=O$  (VI), donde  $R_0$  tiene el significado arriba indicado, un producto de partida preferente. En una etapa adecuada se puede transformar el grupo hidroxilo, por ejemplo, por tratamiento con un derivado reactivo adecuado, tal como un anhídrido en caso dado mixto, un ácido alcano inferior-carboxílico, en un grupo alcanoiilo inferior.

Aquí se puede realizar la obtención del producto de partida de fórmula IV simultáneamente con su transformación en el compuesto de fórmula I deseado, si la reacción del compuesto amino con el compuesto carbonilo se efectúa en presencia de un agente de reducción adecuado. Así se puede tratar, por ejemplo, la 4-(3-amino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona con acetona en presencia de hidrógeno catalíticamente activada o preferentemente un agente de reducción hidruro, por ejemplo, hidruro de sodio-ciano-boro y se obtiene directamente un compuesto deseado de fórmula I, donde  $R_1$  significa isopropilo.

Los nuevos compuestos de fórmula I, donde  $R_2$  significa hidrógeno, se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula



donde como mínimo uno de los grupos  $X_4$  y  $X_5$  significa un grupo sustituible por hidrógeno y el otro significa hidrógeno o un grupo sustituible por hidrógeno o  $X_4$  y  $X_5$  significan un resto

disociable, sustituible por dos átomos de hidrógeno enlazados con el átomo de oxígeno o bien de nitrógeno, o en una sal del mismo,  $X_4$  y/o  $X_5$  se sustituyen por hidrógeno y, si se desea, se realizan las etapas del procedimiento adicionales.

5 La disociación de los grupos  $X_4$  y/o  $X_5$  se efectúa mediante solvólisis o reducción. Aquí es en los productos de partida de fórmula VI arriba mencionados  $X_4$  preferentemente un grupo sustituible por hidrógeno mientras  $X_5$  significa en primer lugar hidrógeno.

10 Un grupo  $X_4$  disociable, especialmente adecuado, es en primer lugar un grupo  $\alpha$ -arilalquilo inferior hidrogenolíticamente disociable, tal como un grupo 1-fenilalquilo inferior en caso dado sustituido, donde los sustituyentes, especialmente de la parte fenilo, pueden ser, por ejemplo, alquilo inferior, 15 tal como metilo o terc.butilo, hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, y/o nitro y, en primer lugar, bencilo. Un grupo  $X_4$  puede representar también un resto solvolíticamente disociable, tal como hidrolíticamente, además un resto disociable reductivamente, inclusive hidrogenolíticamente, especialmente un resto acilo correspondiente, tal como el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, 20 por ejemplo, alcanóilo inferior, tal como acetilo, o aroílo, tal como benzóilo, además el resto acilo de un semiestér del ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 25 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc.butiloxicarbonilo, 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo, 1-fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, benciloxi-carbonilo o difenilmetoxicarbonilo, o aroilmetoxicarbonilo, por ejemplo, 30 fenaciloxicarbonilo, o el resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, tal como de un ácido sulfónico aromático, en primer lu-

gar un resto fenilsulfonilo en caso dado sustituido, donde los  
sustituyentes tienen, por ejemplo, el significado indicado para  
el resto 1-fenilalquilo de arriba y, especialmente, 4-metilfe-  
nilsulfonilo, además un grupo 1-polifenil-alquilo inferior, en  
5 caso dado sustituido, donde los sustituyentes, en primer lugar  
de la parte fenilo, tienen, por ejemplo, los significados arriba  
indicados, y, en primer lugar, tritilo.

Un grupo  $X_5$  sustituible por hidrógeno es preferente-  
mente asimismo un grupo hidrogenolíticamente dissociable, tal co-  
10 mo uno de los grupos 1-fenil-alquilo inferior, en caso dado sus-  
tituidos, arriba mencionados y, en primer lugar, bencilo. Puede  
ser además también uno de los grupos acilo solvolítica, inclusi-  
ve alcoholítica o reductivamente dissociables mencionado para el  
grupo  $X_4$ , además, un resto hidrocarburo alifático o aralifático,  
15 en caso dado sustituido, poliramificado en el átomo de carbono  
de enlace, tal como terc.-alquilo inferior, por ejemplo, terc.-  
butilo o tritilo.

Un resto dissociable formado por  $X_4$  y  $X_5$  juntos es,  
en primer lugar, también un grupo hidrogenolíticamente disocia-  
20 ble, tal como 1-fenil-alquilideno inferior, en caso dado susti-  
tuido, donde los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, alquilo  
inferior, tal como terc.butilo, hidroxil, alcoxi inferior, haló-  
geno y/o nitro y, en especial, bencilideno, así como grupos sol-  
volíticamente dissociables, especialmente hidrolíticamente, tal  
25 como alquilideno inferior, por ejemplo, metileno o isopropilideno,  
o cicloalquilideno, por ejemplo, ciclohexilideno. Otro resto for-  
mado por los grupos  $X_4$  y  $X_5$  juntos es el resto diacilo del ácido  
carbónico o del ácido tiocarbónico, es decir, el grupo carbonilo  
o bien el grupo tiocarbonilo.

30 Los productos de partida utilizables en forma de sales

se emplean en primer lugar en forma de las sales de adición de ácido, especialmente de las sales correspondientes con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos minerales, así como con ácidos orgánicos.

5            Restos hidrogenolíticamente dissociables  $X_4$  y/o  $X_5$ , especialmente los grupos l-fenilalquilo inferior, en caso dado sustituidos, además también los grupos acilo adecuados, tales como l-fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituidos, así como los grupos l-fenilalquilideno inferior en caso dado sustituidos, formados por los grupos  $X_4$  y  $X_5$  juntos se pueden dissociar por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel, tal como níquel Raney, o un catalizador de metal noble adecuado.

15           Los grupos  $X_4$  y/o  $X_5$  hidrolíticamente dissociables, así como los restos acilo de los ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, alcanóilo inferior y los semiésteres del ácido carbónico, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo, además, por ejemplo, restos tritilo, así como los grupos alquilideno inferior o carbonilo formados por los restos  $X_4$  y  $X_5$  juntos, se pueden dissociar, según la clase de tales restos, por tratamiento con agua bajo condiciones ácidas y/o básicas, por ejemplo, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, o de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o metal alcalino térreo.

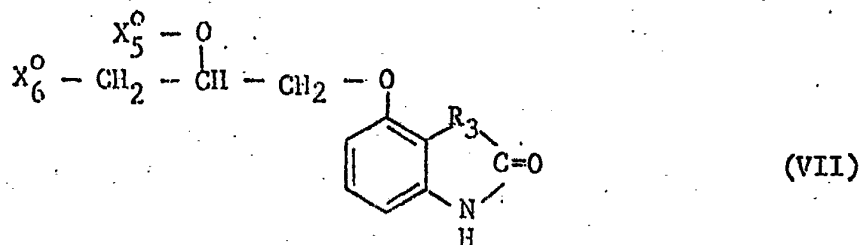
25           Restos acidolíticamente dissociables son especialmente ciertos restos acílicos de los semiésteres del ácido carbónico, tales como, por ejemplo, terc.alcoxi inferior-carbonilo o restos difenilmetoxicarbonilo, en caso dado sustituidos, además también los restos terc.alquilo inferior  $X_5$ ; éstos se pueden dissociar por tratamiento con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes adecuados.

dos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos en caso dado sustituidos por halógeno, especialmente flúor, en primer lugar con ácido trifluoracético (si es necesario en presencia de un agente activador, tal como anisol), así como con ácido fórmico.

5           Bajo restos reductivamente dissociables  $X_4$  y/o  $X_5$  se entienden también aquellos grupos, que se disocian al ser tratados con un agente de reducción químico (especialmente con un metal reductor o un compuesto metálico reductor). Tales restos son, especialmente, 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo o arcoil  
10 metoxycarbonilo que, por ejemplo, al tratar con un metal pesado reductor, tal como zinc, o con una sal de metal pesado reductora, tal como una sal de cromo(II), por ejemplo, el cloruro o el acetato, se pueden disociar generalmente en presencia de un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido fórmico o ácido acético,  
15 y de agua. Restos arilsulfonilo reductivamente dissociables, especialmente aquéllos que representan en primer lugar el resto  $X_4$ , se pueden sustituir por hidrógeno, por ejemplo, al tratar con un metal alcalino, por ejemplo, litio o sodio, en amoníaco o mediante reducción electrolítica.

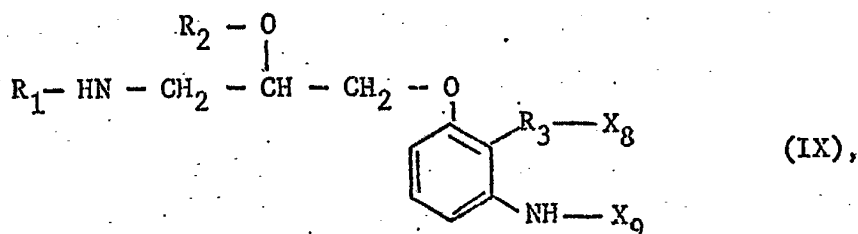
20           Las reacciones de arriba se efectúan en forma en sí conocida, generalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes, pudiendo reactantes adecuados actuar simultáneamente como tales y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperatura de unos  $-20^{\circ}$   
25 hasta  $+150^{\circ}\text{C}$  en un recipiente abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

          Los compuestos de partida de fórmula VI se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento de un compuesto de fórmula



5 con un compuesto de fórmula  $R_1 - X_7^O$  (VIII), donde  $X_5^O$  tiene el significado indicado para  $X_5$ , y uno de los grupos  $X_6^O$  ó  $X_7^O$  representa un grupo hidroxil esterificado reactivo, y el otro significa  
 10 el grupo de fórmula  $-NH(X_4)$ , donde  $X_4$  tiene el significado arriba indicado, bajo la condición de que como mínimo uno de los grupos  $X_4$  y  $X_5$  sea distinto a hidrógeno o donde  $X_5^O$  y  $X_6^O$  juntos formen un enlace y  $X_7^O$  signifique el grupo de fórmula  $-NH(X_4)$ , donde  $X_4$  es distinto a hidrógeno. Las reacciones de arriba se realizan en forma conocida.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula



15 donde  $X_8$  y  $X_9$  significan restos que se pueden disociar bajo formación del grupo carbonilo enlazado en el compuesto de fórmula I con  $R_3$  y el átomo de nitrógeno, o en una sal del mismo, se disocian los restos  $X_8$  y  $X_9$  bajo formación del grupo carbonilo y, si se desea, se realizan las etapas del procedimiento adicionales.

El producto de partida de fórmula IX en forma de una sal de adición de ácido es, por ejemplo, aquella con un ácido mineral.

5                   Generalmente representa uno de los restos  $X_8$  y  $X_9$  hidrógeno, mientras el otro es el resto acilo de un derivado del ácido carbónico, tal como un éster correspondiente, haluro o amida, y significa, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, o halógenocarbonilo, tal como clorocarbonilo o aminocarbonilo.

10                   La reacción se realiza en presencia o bajo ausencia de un disolvente o diluyente adecuado, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado sustituido, por ejemplo, clorado, tal como benceno, y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, a un margen de temperaturas desde  $0^\circ$  hasta unos  $100^\circ$ , en un recipiente cerrado y/o  
15                   en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno. En caso dado y, preferentemente, cuando uno de los restos  $X_8$  o  $X_9$  significa aminocarbonilo, se realiza la reacción en presencia de un agente de condensación básico, tal como de un alcoholato me-  
20                   tálico, tal como un alcoholato alcalino, por ejemplo, etilato sódico en un disolvente, tal como en un alcohol inferior, tal como etanol. Aquí se trabaja convenientemente en un margen de temperaturas desde  $0-150^\circ$ , preferentemente de  $10-120^\circ$ .

25                   Los productos de partida de fórmula IX se pueden obtener en forma en sí conocida y, en caso dado, in situ. Así se obtienen productos de partida preferentes transformando, por ejemplo, en un 2,3-dinitrofenol el grupo hidroxifenólico, tal como por tratamiento con un haluro alílico, por ejemplo, bromuro alílico, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico, en el grupo aliloxi, éste se transforma por tratamiento del  
30

producto intermedio con peróxido de hidrógeno, por ejemplo, en presencia de hidrógenocarbonato potásico, o con un ácido percarboxílico inorgánico u orgánico adecuado, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzónico, en el grupo 2,3-epoxipropiloxi y éste, por ejemplo, por tratamiento del producto intermedio con una amina de fórmula  $R_1-NH_2$  (IIIa) en el grupo 3-( $R_1$ -amino)-2-hidroxi-propiloxi. Después se reducen los dos grupos nitro en un 3-( $R_1$ -amino)-2-hidroxi-propiloxi-1,2-dinitrobenceno, así obtenible, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado a los grupos amino. Por reacción con un derivado de ácido carbónico reactivo adecuado, por ejemplo, un éster correspondiente, tal como un dialquilo inferior-carbonato, por ejemplo, carbonato dimetílico o dietílico, un anhídrido mixto, tal como dihaluro de ácido carbónico, por ejemplo, fosgeno, o una amida, por ejemplo, úrea o N,N'-carbonildiimidazol, se obtiene un producto de partida preferente, que se forma preferentemente sólo in situ y se transforma directamente en un compuesto de fórmula I.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de la definición de los compuestos de fórmula I, transformar en la forma usual los compuestos obtenidos según el presente procedimiento en otros productos finales.

Así se puede en los compuestos de fórmula I, donde  $R_2$  significa hidrógeno, sustituir éste por alcanoílo inferior en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento del compuesto correspondiente de fórmula I, o preferentemente una sal del mismo, tal como una sal de adición de ácido mineral, con un ácido alcano inferior-carboxílico o un derivado reactivo, tal como un anhídrido en caso dado mixto del mismo, por ejemplo, un haluro, tal como cloruro. Aquí se puede asimismo acilar en caso dado un átomo de nitrógeno de anillo; un grupo alcanoílo inferior así

introducido se puede disociar entonces selectivamente, por ejemplo, hidrolíticamente.

Además, en un compuesto de fórmula I, donde  $R_2$  significa alcancóilo inferior, éste se puede disociar solvolíticamente, por ejemplo, mediante hidrólisis, y sustituir por hidrógeno.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida, se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en la forma asimismo comprendida por la invención de sus sales, pudiendo presentarse los nuevos compuestos o las sales del mismo también como hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos del mismo. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en los compuestos libres en forma en sí conocida, las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con agentes básicos, tales como hidróxidos, carbonatos o hidrógenocarbonatos de metal alcalino, o intercambiadores de iones, y las sales de metal, tales como las sales de metal alcalino en caso dado obtenibles según el presente procedimiento, por ejemplo, por tratamiento con medios ácidos, tal como un ácido mineral. Por otra parte, los compuestos libres obtenidos pueden formar en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como los ácidos arriba mencionados, las sales de adición de ácido, donde para la obtención se emplean especialmente aquellos ácidos que sean adecuados para la formación de sales de aplicación farmacéutica.

Estas u otras sales, especialmente las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picoratos o percloratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando los compuestos libres en sales, separando éstas y purificando, y formando de las sales de nuevo los compuestos libres.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodos ópticos o racematos.

5 Los racematos obtenidos se pueden descomponer en los antípodos según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por re-  
cristalización en un disolvente ópticamente activo, por trata-  
miento con microorganismos adecuados o por reacción con un com-  
puesto ópticamente activo formador de una sal con el compuesto  
racémico, especialmente un ácido correspondiente, y separación  
10 de la mezcla de sales obtenida de esta manera, por ejemplo,  
a base de las distintas solubilidades, en las sales diastereóme-  
ras, de las cuales se pueden liberar los antípodos libres por  
reacción con medios adecuados. Especialmente usuales como ácidos  
ópticamente activos son, por ejemplo, las formas D y L del ácido  
15 tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido man-  
dólico, ácido canfersulfónico, ácido glutamínico, ácido asparagi-  
nico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de  
los dos antípodos.

20 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y realizando las etapas del procedimiento que faltan, o interrumpiendo el procedimiento en cualquier eta-  
pa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las  
25 condiciones de reacción, o en las cuales un componente de la reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

30 Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida, que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y en especial a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que contengan cantidades farmacológicamente eficaces de la sustancia activa, en caso de  
do con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos,  
5 farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral, o parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina, que contienen la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicerina, y/o lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o  
10 sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las tabletas pueden contener asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maíz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica  
15 sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Además,  
20 los nuevos compuestos farmacológicamente eficaces se pueden emplear en forma de preparados de administración parenteral o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose preparar éstas, antes de su uso, por ejemplo, en preparados liofilizados, que contengan la sustancia activa sola o junto con un excipiente,  
25 por ejemplo, manita. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias acti

vas, se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta un 100 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

La dosificación depende de distintos factores, tales como forma de aplicación, especies, edad y/o estado individual. Las dosis a administrar diariamente se encuentran en la aplicación oral entre unos 1 mg y unos 15 mg para seres de sangre caliente con un peso de unos 70 kg.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

#### Ejemplo 1

Una mezcla de 3,3 g de 4-(2,3-epoxipropiloxi)-benzimidazol-2-ona en 80 cc de isopropanol y 8,8 g de terc.butilamina, se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir. Después se separa por destilación bajo presión reducida el disolvente junto con la amina en exceso. El aceite residual, que contiene la 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona se seca a 50°/0,01 mm Hg durante 2 horas y se disuelve en 30 cc de acetona. La solución se mezcla con 2,5 cc de una solución 5-n de hidrógeno clorado en dietiléter. El precipitado cristalino se recristaliza en una mezcla de metanol y acetona. Se obtiene así el hidrocloreto de la 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona en forma de cristales incoloros, que funden a 250-260° bajo lenta descomposición.

El producto de partida se puede obtener como sigue:  
Una solución de 170,0 g de 3-hidroxi-ftalato de dimetilo en 400 cc de metiletacetona se mezclan con 225 g de carbonato potásico y 98 g de bromuro alílico. Se calienta bajo agitación du-

rante 18 horas al reflujo, se filtra, el residuo de la filtración se lava con metiletilcetona y el filtrado reunido con el líquido de lavado se evapora bajo presión reducida. El producto en bruto oleinoso que queda se destila bajo presión reducida; como fracción principal se obtiene el 3-aliloxi-ftalato de dimetilo, p.eb. 126-130°/0,015 mm Hg.

Una mezcla de 68,5 g de 3-aliloxi-ftalato de dimetilo y 154 cc de una solución acuosa 5-n de hidróxido sódico se calienta durante 3 horas bajo agitación al reflujo, después se enfría a una temperatura de +10°. La solución de reacción clara se mezcla en porciones con 129 cc de ácido clorhídrico 6-n, no dejando que la temperatura sobrepase los 20°. El precipitado cristalino se separa por filtración después de reposar varias horas a 0° y se lava con poca agua de hielo. Después de secar a 50°/0,1 mm Hg hasta obtener un peso constante, se obtiene el ácido 3-aliloxi-ftálico, p.f. 166-167°.

Una mezcla de 45,8 g de ácido 3-aliloxi-ftálico en 200 cc de tolueno y 25,5 cc de anhídrido de ácido acético se calienta al reflujo durante 3 horas y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en dietiléter y da el anhídrido del ácido 3-aliloxi-ftálico del p.f. 115-117°.

Una suspensión de 14,4 g de anhídrido de ácido 3-aliloxi-ftálico en 100 cc de benceno absoluto se mezcla con 26 cc de trimetilsililazida y bajo agitación se calienta lentamente hasta hervir, con lo que se inicia un vivo desarrollo de nitrógeno. Después de terminar la reacción se calienta la mezcla durante otras 2 horas hasta hervir, se retira entonces el disolvente bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 50 cc de etanol y 5 cc de agua. La solución se calienta durante 18 horas bajo reflujo hasta hervir, después se evapora bajo presión

reducida. El residuo obtenido se frota con dietiléter, presentándose cristalización. El producto cristalino se separa por filtración, se lava con dietiléter, se seca al aire y para su ulterior limpieza se extrae con 100 cc de agua caliente. Los cristales insolubles en agua representan la 4-aliloxi-benzimidazol-2-ona, p.f. 192-193°.

Una solución de 2,8 g de 4-aliloxi-benzimidazol-2-ona en 50 cc de metanol se mezcla con 2,0 g de benzonitrilo, 5 cc de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % y 0,3 g de hidrógeno-carbonato potásico. Después de agitar durante 44 horas a 20° se forma un precipitado cristalino; la mezcla de reacción se deja reposar durante 1 hora a 0° y después se filtra. El residuo de la filtración se lava con poco metanol frío y a continuación con dietiléter; la 4-(2,3-epoxipropiloxi)-benzimidazol-2-ona así obtenible funde a 143-144°.

#### Ejemplo 2

Una mezcla de 4,6 g de 8-(2,3-epoxipropiloxi)-2,3-dihidro-(4H)-benz[5,6]oxazin-3-ona en 150 cc de isopropanol se calienta, después de agregar 15,2 g de terc.butilamina, durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir. Después se separa por destilación bajo presión reducida el disolvente junto con la amina volátil en exceso. El residuo, que contiene la 8-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2,3-dihidro-(4H)-benz[5,6]oxazin-3-ona se seca durante 2 horas a 50°/0,01 mm Hg, después se disuelve en metanol y la solución se mezcla con 5 cc de una solución 5-n de hidrógeno clorado en dietiléter. Se evapora hasta sequedad, se mezcla con acetona y se obtiene así como producto cristalino, incoloro, el hidrocloruro de la 8-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2,3-dihidro-(4H)-benz[5,6]oxazin-3-ona, p.f. 182-183° después de recristalizar en una mezcla de metanol y

acetona.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

A una mezcla de 29,8 g de 2,3-dihidroxinitrobenzono en 400 cc de benceno absoluto se agregan 0,030 g de ácido p-toluenosulfónico y 17,8 g de 3,4-dihidro-2H-pirano y la solución se  
5 deja reposar durante 7 días a 20°. Se filtra a través de 15 g de un preparado de gel de sílice (gel de sílice 60 Merck; granulometría 0,063-0,200 mm) y se lava ulteriormente con benceno. Después de separar el benceno bajo presión reducida se obtiene un  
10 aceite rojizo, que, cristalizado en hexano, suministra el 2-hidroxi-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-nitrobenzono en forma de cristales amarillos, p.f. 72-73°.

Una mezcla de 38,4 g de 2-hidroxi-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-nitrobenzono, 22,2 g de carbonato potásico y 27,0 g  
15 de bromoacetato de etilo en 400 cc de metiletilcetona se calienta bajo agitación durante 16 horas al reflujo, después se filtra; el residuo de filtración se lava ulteriormente con 100 cc de metiletilcetona. Los filtrados reunidos se evaporan bajo presión reducida. El aceite amarillento que queda se recoge en 400  
20 cc de dietiléter y bajo adición de 2 g de un preparado de carbón activo se filtra claro y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El aceite residual solidifica después de algún tiempo a una masa cristalina y da el 2-etoxicarbonilmetoxi-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-nitrobenzono, p.f. 65-66°.

Una solución de 48,5 g de 2-etoxicarbonilmetoxi-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-nitrobenzono en 972 cc de metanol se mezcla a 20° con 108 cc de ácido clorhídrico 2-n. Después de  
25 1 hora se gotean bajo agitación 216 cc de una solución acuosa 1-n de hidrógenocarbonato sódico. El metanol se separa por destilación bajo presión reducida, cristalizando así el 3-nitro-2-  
30

etoxicarbonilmetoxifenol, que se separa por filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida sobre sulfato de calcio, p.f. 49-50°.

Una mezcla de 31,7 g de 3-nitro-2-etoxicarbonilmetoxifenol, 18,1 g de carbonato potásico y 17,2 g de bromuro alílico se calienta en 400 cc de metiletilcetona bajo agitación durante 16 horas al reflujo. Se filtra, el residuo de la filtración se lava con 100 cc de metiletilcetona y el filtrado se evapora junto con el líquido de lavado bajo presión reducida. El aceite amarillento se compone de 2-etoxicarbonilmetoxi-3-aliloxi-nitrobenzeno y se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

Una solución de 28,7 g de 2-etoxicarbonilmetoxi-3-aliloxi-nitrobenzeno en 185 cc de ácido acético glacial se calienta bajo agitación a 90° y después se mezcla en porciones alternativamente con un total de 31 g de virutas de hierro (decapadas antes de su empleo con ácido clorhídrico, después secadas; véase Houben-Weyl, tomo 11/1, página 397) y 90 cc de agua. Se agita aún durante 1 hora a 90°, se filtra, el residuo de la filtración se lava con cloruro metilénico y el filtrado se evapora bajo presión reducida junto con el líquido de lavado. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se lava con agua y una solución acuosa 4-n de carbonato sódico, se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo cristalino se recrystaliza en etanol y da la 8-aliloxi-2,3-dihidro-(4H)-benz/5,6/oxazin-3-ona en forma de cristales incoloros, p.f. 174-175°.

Una suspensión de 10,1 g de 8-aliloxi-2,3-dihidro-(4H)-benz/5,6/oxazin-3-ona en 400 cc de metanol se mezcla con 5,2 g de benzonitrilo, 18 cc de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 1,0 g de hidrógenocarbonato potásico y a continuación se agita durante 3 días a 20°. Después se concen-

5 trá la mezcla de reacción bajo presión más reducida a un volumen de 40 cc. Después de dejar reposar a 0° se obtiene la 8-(2,3-epoxipropiloxi)-2,3-dihidro-(4H)-benz[5,6]-oxazin-3-ona en forma de cristales incoloros, que se separan por filtración y se lavan con poco metanol frío, p.f. 158-160°.

Ejemplo 3

Tabletas, conteniendo 0,002 g de hidrocioruro de 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona, se preparan como sigue:

10 Composición (para 1000 tabletas)

Hidrocioruro de 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona	2,00 g
Lactosa	35,00 g
Fécula de maíz	50,00 g
15 Acido silícico coloidal	6,00 g
Talco	6,00 g
Estearato de magnesio	1,00 g
Agua q.s.	

20 El hidrocioruro de 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de maíz y con ácido silícico coloidal y la mezcla se impulsa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de maíz se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño maría y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se forme  
25 una masa ligeramente plástica. Esta se impulsa a través de un tamiz de 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de maíz, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 0,100 g de peso (con  
30 muesca de rotura).

En forma análoga se pueden emplear otros compuestos de fórmula I o sus sales, tales como, por ejemplo, la 8-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2,3-dihidro-(4H)-benz[5,6]-oxazin-3-ona, 5-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, 7-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2(3H)benzoxazolona, 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-3-metil-benzimidazol-2-ona, 4-[3-(1-fenil-propil-2-amino)-2-hidroxi-propiloxi]-benzimidazol-2-ona, 4-[3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino)-2-hidroxi-propiloxi]-benzimidazol-2-ona y la 4-[3-(2-(3,4-metilendioxifenil)-etilamino)-2-hidroxi-propiloxi]-benzimidazol-2-ona o sus sales, como sustancias activas en las tabletas descritas.

#### Ejemplo 4

Una solución de 10,9 g de 5-[3-(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propiloxi]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona en 220 cc de dimetilformamida se hidrogena después de agregar 1 g de catalizador de paladio sobre carbón bajo condiciones normales hasta terminar la recepción de hidrógeno. Después de filtrar y evaporar el filtrado se obtienen cristales en bruto de la 5-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona del p.f. 204-205°. Después de introducir 1 equivalente de hidrógeno clorado en una solución del compuesto en una mezcla de 150 cc de isopropanol y 50 cc de metanol se obtiene el hidrocloreto de 274-275°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Una solución de 336 g de 1,3-dinitrobenceno y 174 g de alcohol alílico en 2000 cc de dioxano se calienta a 40° y en el transcurso de unos 10 minutos se mezcla una solución de 196 g de cianuro potásico en 400 cc de agua. La temperatura sube así a unos 60°. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a

80°, se enfría a unos 10°, se filtra mediante tierra de diatomeas y el filtrado se evapora. El residuo de evaporación se disuelve en 2 l de acetato de etilo y la solución se lava 5 veces, cada una con 1 litro de agua. La fase orgánica oscura se aclara con carbón activo y gel de sílice. Después de evaporar el disolvente queda un residuo rojo oscuro, parcialmente cristalino, que por cristalización en isopropanol da el 2-aliloxi-6-nitrobenzonitrilo del p.f. 102-104°. Una cantidad adicional del mismo compuesto se obtiene por cromatografía en 2 kg de gel de sílice y elución con tolueno (fracciones 17-35 en 1 litro de tolueno).

b) En una solución de 26,8 g de ácido m-cloroperbenzónico (al 85 %) en 1 litro de cloroformo se introducen 22,5 g de 2-aliloxi-6-nitrobenzonitrilo y la mezcla se calienta en el transcurso de 3 horas a 50°. La mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a esta temperatura, después se enfría y la solución se lava cada vez con 100 cc de solución 1-m de sulfito sódico, y después con lejía sódica 2-n y, finalmente, con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar la solución se obtiene un residuo cristalino, incoloro, que se frota con 20 cc de isopropanol, se separa por succión y se seca en vacío, obteniéndose el 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-nitrobenzonitrilo en bruto del p.f. 131-135°, que se sigue empleando como producto en bruto.

c) La suspensión de 23,4 g de 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-nitrobenzonitrilo y 34,6 g de N-bencil-terc.butilamina en 550 cc de isopropanol se calienta bajo reflujo hasta disolverse y ésta se calienta entonces aún durante otras 8-10 horas bajo reflujo. Al enfriar cristaliza el 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(2-ciano-3-nitro-fenoxi)-2-propanol del p.f. 120-122°; mediante concentración del filtrado se obtiene una cantidad ulterior de este

compuesto.

- d) En un matraz, dotado de agitador, refrigerador de reflujo y embudo goteador, se disuelven 28,0 g de 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(2-ciano-3-nitro-fenoxi)-2-propanol en 350 cc de etanol bajo calentamiento hasta hervir. Después de agregar unos 0,5 cc de suspensión de níquel Raney se gotea durante la ebullición una solución de 18,2 g de hidrato de hidrazina en 20 cc de etanol, de manera que se presente un fuerte desarrollo de gas. Terminada la adición se sigue calentando durante otra media hora hasta hervir. La mezcla de reacción es entonces enfriada, se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora. El aceite que queda representa la amida del ácido 6- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(N-bencil-terc.butilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -antranílico en bruto, que se sigue elaborando entonces sin ulterior limpieza.
- e) Una solución de 27 g de amida de ácido 6- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(N-bencil-terc.butilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -antranílico en 400 cc de tetrahidrofurano se gotea bajo nitrógeno a una suspensión de 8,3 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 horas bajo reflujo se agregan otros 8,0 g de hidruro de litio-aluminio y nuevamente se calienta durante 60-65 horas hasta hervir. Bajo enfriamiento con hielo se descompone el hidruro de litio-aluminio en exceso mediante 17 cc de lejía sódica concentrada y 40 cc de agua. El precipitado se separa por succión, se lava con 50 cc de tetrahidrofurano y los filtrados reunidos se evaporan. Se obtiene la 2-aminometil-3- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(N-bencil-terc.butilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -anilina en bruto como aceite que disolviendo en metanol e introduciendo hidrógeno clorado hasta la reacción ácida suministra el hidrocloruro del p.f. 260-265<sup>o</sup>.
- f) 5,3 g de cloroformiato de metilo se gotean bajo agitación y enfriando con hielo a 15-20<sup>o</sup> a una solución de 16,2 g de 2-ami-

5 nometil-3- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(N-bencil-terc.butilamino)-propoxi-7-anilina en una mezcla de cada vez 150 cc de isopropanol y agua. La mezcla de reacción se agita aún durante 2 horas a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se disuelve en 100  
10 cc de agua, la solución se extrae con 50 cc de éter, la fase acuosa se pone alcalina con amoníaco concentrado y se extrae 3 veces, cada una con 200 cc de acetato de etilo. El residuo que queda después de evaporar la fase orgánica se disuelve en 50 cc de metanol y se hierve durante 3 horas bajo reflujo con 4,86 g de metilato sódico. El precipitado cristalino que se forma lentamente se separa por succión después de enfriar la mezcla de reacción en el baño de hielo, obteniéndose la 5- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.-butilamino)-2-hidroxi-propoxi-7-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona del p.f. 215-217°.

15 Ejemplo 5

8,0 g de 2-aminometil-3-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-anilina se hacen reaccionar análogo al ejemplo 4 f) primeramente con 3,3 g de cloroformiato de metilo en una mezcla de cada vez 28 cc de isopropanol y agua y a continuación con  
20 3,2 g de metilato sódico en 30 cc de metanol. Después de elaborar se obtiene la 5-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona del p.f. 204-205°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

25 a) Una mezcla de 11,0 g del 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-nitro-benzonitrilo, obtenido según el ejemplo 4b), y 18,5 g de terc.butilamina en 300 cc de isopropanol se calienta durante 5-6 horas bajo reflujo. Después de evaporar queda un residuo cristalino, que se agita con 20 cc de tetraclorocarbono y después se separa  
30 por succión, obteniéndose el 1-terc.butilamino-3-(2-ciano-3-ni-

tro-fenoxi)-2-propanol del p.f. 115-118°.

5 b) 12,2 g de 1-terc.butilamino-3-(2-ciano-3-nitro-fenoxi)-2-propanol se hacen reaccionar en 200 cc de etanol con 11 g de hidrato de hidrazina y níquel Raney análogo al ejemplo 4 d) y después de filtrar y evaporar el filtrado se obtiene el amida del ácido 6-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-antranílico como aceite que se sigue empleando sin ulterior limpieza.

10 c) 12 g de amida de ácido 6-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-antranílico en bruto se disuelven en 400 cc de tetrahidrofurano y análogo al ejemplo 4 e) se reduce con 6,1 g de hidruro de litio-aluminio durante 48 horas. Después de elaborar se obtiene la 2-aminometil-3-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-anilina como aceite, que se sigue empleando como tal. Se forma un tri-hidrocloruro del p.f. 250-260° (bajo sublimación).

15 Ejemplo 6.

Una solución de 7,0 g de 5- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi-(1H)(3H)-quinazolin-2,4-diona en 200 cc de 2-metoxietanol se hidrogena después de agregar 1 g de catalizador de paladio sobre carbón (al 5 %) bajo condiciones normales hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Después de filtrar y evaporar el disolvente queda un residuo cristalino, que se agita con 10 cc de isopropanol y después se separa por succión, obteniéndose la 5-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-(1H)(3H)-quinazolin-2,4-diona del p.f. 271-275°. El hidrocloruro funde a 298-305° (bajo descomposición).

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

a) 16 g de la amida de ácido 6- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi-antranílico en bruto, obtenido según el ejemplo

4 d) se disuelven en 45 cc de ácido acético glacial y se mezcla con una solución de 7,45 g de cianato potásico en 23 cc de agua. Por la reacción exotérmica que se inicia sube la temperatura interior de la mezcla de reacción a 41°. La solución se agita aún durante 4 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre 200 cc de agua y se pone alcalino con solución de sosa 2-n. Los cristales precipitados de la 2- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi/6-ureido-benzamida se separan por succión y se recristalizan en poco isopropanol; P.f.(158°), 163-167°.

10 b) A una solución de 0,65 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto se agregan 9,7 g de 2- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi/6-ureido-benzamida y la suspensión se calienta bajo reflujo y agitación hasta que no se aprecie ninguna disociación de amoníaco más (unas 5-6 horas). La suspensión se enfría, los cristales se separan por succión, y éstos se lavan cada vez con 20 cc de etanol y después con agua. Después de secar en vacío a 90° durante 14 horas funde la 5- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi/-(1H)(3H)-quinazolin-2,4-diona obtenida a 190-192°.

20 Ejemplo 7

3,24 g de 2-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-6-ureido-benzamida se hierven con una solución de 0,28 g de sodio en 150 cc de etanol absoluto durante 1,5 horas bajo reflujo, la mezcla de reacción se evapora y el residuo se disuelve en 50 cc de agua. Después de neutralizar la solución acuosa con ácido clorhídrico 2-n la mezcla se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se hierve con 100 cc de metanol. El material sin disolver se separa por filtración y el filtrado se evapora, obteniéndose la 5-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-(1H)(3H)-quinazolin-2,4-diona como hidrocloreuro del p.f. 298-305° (bajo descomposición).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5 a) 6,2 g de la 2- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi-6-ureido-benzamida, obtenida según el ejemplo 6 a), se hidrogenan en 500 cc de metanol en presencia de 0,6 g de catalizador de paladio sobre carbón (al 5 %) hasta terminar la recepción de hidrógeno. Mediante filtración, evaporación del filtrado y mezcla del residuo con isopropanol se obtiene la 2-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propoxi)-6-ureido-benzamida del p.f. 189-191°.

Ejemplo 8

10 3,7 g de 7- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-terc.butilamino)-2-hidroxi-propoxi-2-(3H)-benzoxazolona se hidrogenan en 70 cc de metanol bajo adición de 0,4 g de catalizador de paladio sobre carbón bajo condiciones normales hasta terminar la recepción de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración se neutraliza el filtrado con una solución 5-n de hidrógeno clorado en etanol, se evapora y el aceite que queda se hace cristalizar con acetona. Se obtiene el hidrocloruro de la 7-(3-terc.butilamino-2-15 hidroxi-propoxi)-2-(3H)-benzoxazolona, que, después de recristalizar en metanol-acetona, funde a 221-224°.

20 El producto de partida se puede obtener como sigue:

25 a) A una solución de 140 g de o-aliloxi-fenilacetato y 100 cc de cloruro acético en 300 cc de tetraclorocarbono recién destilado se agregan bajo agitación y enfriamiento en un baño de hielo-sal común a -5 hasta -15° en porciones 125 g de nitrato de plata secado y finamente pulverizado. La temperatura de la mezcla de reacción se deja subir en el transcurso de 3 horas lentamente a 20°, se filtra, el filtrado se lava con una solución saturada de úrea en agua y se evapora. Se obtiene un residuo oleaginoso, marrón claro, que se cromatografía sobre 800 g 30 de gel de sílice mediante tolueno en fracciones de cada vez 250

cc. Las fracciones 1-4 se desechan. De las fracciones 5 y 6 y 7-11 se aísla el componente que hierve a 125-135°/0,1 Torr y que representa el éster fenílico del ácido 2-aliloxi-3-nitro-acético.

5 b) 31,0 g del compuesto obtenido según a) se disuelven en 200 cc de etanol, se mezcla con 40 cc de una solución 10-n de hidrógeno clorado en etanol y se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir. Después de evaporar la solución, lavar con agua y destilar a 0,06 Torr se obtiene el 2-aliloxi-3-nitrofenol, que hierve a 90-103° /0,06 Torr.

10 c) 10,0 g de 2-aliloxi-3-nitrofenol, 27 g de carbonato potásico y 54 cc de epíclorohidrina se agitan bajo reflujo durante 15-20 horas en 300 cc de acetona. Después de filtrar la mezcla de reacción y evaporar el filtrado se obtiene el 2-aliloxi-1-(2,3-epoxi-propoxi)-3-nitrobenceno en bruto, que se puede seguir empleando como tal.

15 d) 14 g de 2-aliloxi-1-(2,3-epoxi-propoxi)-3-nitrobenceno en bruto y 11,0 g de N-bencil-terc.butilamina se hierven en 70 cc de isopropanol durante 7 horas bajo reflujo. Después de neutralizar con ácido clorhídrico concentrado cristaliza el 1-/2-aliloxi-3-nitrofenoxi)-3-(N-bencil-terc.butilamino)-2-propanol como hidrocloreuro, que, después de recrystalizar en metanol-isopropanol, funde a 206-209° bajo desarrollo de gas. La base representa un aceite.

20 e) Una solución de 19,4 g de 1-(2-aliloxi-3-nitrofenoxi)-3-(N-bencil-terc.butilamino)-2-propanol en una mezcla de 350 cc de etanol, 35 cc de agua y 5 cc de trietilamina se agita bajo reflujo durante 45 minutos bajo adición de 1 g de cloruro de rodium-tris-(trifenilfosfina). Después de filtrar y evaporar el filtrado se obtiene el 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(2-hidroxi-3-nitrofenoxi)-2-propanol en bruto como aceite rojo oscuro, que se sigue empleando sin ulterior purificación.

30

f) Una solución de 16,1 g de 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(2-hidroxi-3-nitrofenoxi)-2-propanol en bruto en 150 cc de etanol se reduce análogo al ejemplo 4 d) con 15 cc de hidrato de hidrazina y níquel Raney al 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(3-amino-2-hidroxifenoxi)-2-propanol. La base forma un aceite oscuro, que se puede seguir empleando sin ulterior limpieza. De éter cristaliza la base en cristales verdosos del p.f. 105-110°.

g) 14,5 g de 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(3-amino-2-hidroxifenoxi)-2-propanol se disuelven en 140 cc de una mezcla de isopropanol-agua (1:1) y a 15-20° se mezcla con 5,0 cc de cloroformiato de metilo bajo fuerte agitación y la agitación se continúa aún durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente, después se evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en 50 cc de agua. Después de extraer con 20 cc de acetato de etilo se pone alcalina la fase acuosa ácida con lejía sódica concentrada y se extrae 3 veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. Mediante evaporación de la fase orgánica se obtiene la base en bruto, de la que se puede aislar el 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(2-hidroxi-3-metoxicarbonilaminofenoxi)-2-propanol cristalino del p.f. 130-133°.

h) En una suspensión enfriada con hielo de 1,0 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en 1,2-dimetoxietano se introducen a 10-15° en porciones 6,4 g de 1-(N-bencil-terc.butilamino)-3-(2-hidroxi-3-metoxicarbonilaminofenoxi)-2-propanol y la mezcla se calienta durante 1 hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y se reparte entre 1,5 cc de ácido acético glacial, 10 cc de agua y 100 cc de acetato de etilo. La fase acuosa se vuelve a extraer nuevamente con 100 cc de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos dan, después de evaporar, una base en bruto, que se purifica a través del fumarato neutro del p.f. 202-206°.

Ejemplo 9

Una mezcla de 2,6 g de 7-(2,3-epoxi-propiloxi)-4H-1,3-benzoxazin-2(1H)-ona, 75 cc de isopropanol y 7,6 g de terc.-butilamina se hace reaccionar análogo al ejemplo 2. Después de la elaboración se recristaliza el residuo en una mezcla de metanol y acetona, obteniéndose el hidrocloreto de la 7-(3-terc.-butilamino-2-hidroxipropiloxi)-4H-1,3-benzoxazin-2(1H)-ona del p.f. 243-244°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

- 10 a) Una solución de 24,6 g de bromuro 2-nitro-6-metoxibencílico en 50 cc de cloruro metilénico se mezcla a 0° con 3,14 cc de tribromuro de boro, la mezcla de reacción se deja reposar a continuación durante 1 hora a 20° y después se agita bajo reflujo durante 20 horas. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción
- 15 bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 100 cc de ácido acético glacial, se mezcla con 40 g de acetato sódico anhidro y se calienta durante 10 minutos bajo agitación hasta hervir. Después se vierte la mezcla sobre 500 cc de agua de hielo y se extrae 3 veces con éter. El extracto etérico se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico
- 20 y se evapora. El residuo oleaginoso suministra al frotar con hexano el 2-nitro-6-hidroxi-bencilacetato del p.f. 113-114°.
- b) Una mezcla de 24,9 g de 2-nitro-6-hidroxibencilacetato, 150 cc de metiletilcetona, 11,4 cc de bromuro alílico y 18,1 g de carbonato potásico se agita durante 5 horas bajo reflujo. Después de enfriar se separa por filtración de las sales inorgánicas, el residuo se lava con metiletilcetona y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El aceite residual se disuelve en benceno y la solución se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice 60 (Merck, granulometría 0,063-0,20 mm). Las fracciones que
- 25
- 30

contienen el producto se purifican y evaporan, obteniéndose como aceite el 2-nitro-6-aliloxi-bencilacetato.

5 c) Una solución de 5,2 g de 2-nitro-6-aliloxi-bencilacetato en 90 cc de metanol se mezcla con 11 cc de lejía sódica 2-n y se calienta durante 1/2 hora a 60°. Después se separa el metanol y una parte del agua por destilación a presión reducida, el residuo se reparte entre agua y dietiléter, la fase etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose el alcohol 2-nitro-6-aliloxi-bencílico como aceite amarillento.

10 d) Una mezcla de 1 g de níquel Raney y 100 cc de metanol se introduce en un recipiente de reacción y se calienta a una temperatura interior de 50-60°. A esto se gotea una solución de 4,4 g de alcohol 2-nitro-6-aliloxi-bencílico y 5 cc de hidrato de hidrazina en 40 cc de metanol en el transcurso de 15 minutos y bajo agitación. Después de cesar el desarrollo de gas inicialmente vivo se calienta aún durante 15 minutos bajo reflujo, se separa por filtración del catalizador y el filtrado se evapora, obteniéndose el alcohol 2-amino-6-aliloxi-bencílico como aceite marrón.

20 e) Una solución de 3,1 g de alcohol 2-amino-6-aliloxi-bencílico en 80 cc de cloruro metilénico se introduce en el recipiente de reacción junto con una solución de 2,2 g de bicarbonato sódico en 100 cc de agua. La mezcla se enfría a una temperatura interior de 0° y bajo agitación se gotea una solución de 2,8 cc de cloruro benciloxi-carbonílico en 20 cc de cloruro metilénico en el transcurso de 20 minutos, de manera que la temperatura no sobrepase los 0°. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 1 1/2 horas a 0°, se separa entonces la fase orgánica, ésta se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose el alcohol 2-benciloxi-carbonilamino-6-alil

oxibencílico en bruto como aceite marrón.

5 f) Una solución de 5,9 g de alcohol 2-benciloxicarbonilamino-6-aliloxi-bencílico en 10 cc de etanol absoluto se mezcla con 1,7 cc de una solución 1-n de etóxido sódico en etanol y a continuación se calienta durante 30 minutos bajo reflujo hasta hervir. Después se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida, el residuo se mezcla con 1,7 cc de ácido clorhídrico 1-n y se reparte entre cloruro metilénico y agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo cristalino se recrystaliza en dietiléter, obteniéndose entonces la 7-aliloxi-4H-1,3-benzoxazin-2(1H)-ona, del p.f. 157-158°.

15 g) Una solución de 1,5 g de 7-aliloxi-4H-1,3-benzoxazin-2(1H)-ona en 60 cc de metanol se mezcla con 2,0 g de benzonitrilo, 5 cc de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % y 0,3 g de hidrógeno carbonato potásico. Después de agitar a 20° durante 60 horas se separa el disolvente ampliamente por destilación bajo presión reducida. Los cristales así precipitados se separan por filtración y se recrystalizan en metanol obteniéndose la 7-(2,3-epoxi-propiloxi)-4H-1,3-benzoxazin-2(1H)-ona del p.f. 141-143°.

#### Ejemplo 10

25 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 4,0 g de 4-(2,3-epoxi-propiloxi)-3-butil-benzimidazol-2-ona y 16 cc de terc.butilamina en 160 cc de isopropanol la 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-3-butilbenzimidazol-2-ona, cuyo hidrocloreuro, después de recrystalizar en una mezcla de metanol y acetona, funde a 226-227°.

La 4-(2,3-epoxi-propiloxi)-3-butilbenzimidazol-2-ona empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

- 5 a) Una mezcla de 9,0 g de 1-aliloxi-2,3-dinitrobenceno y 40 cc de n-butilamina en 400 cc de isopropanol se calienta durante 2 horas bajo reflujo y se agita. Después de separar el disolvente por evaporación así como la n-butilamina en exceso bajo presión reducida se seca el aceite obtenido a  $50^{\circ}/0,01$  mm Hg durante 2 horas. El 1-aliloxi-2-butilamino-3-nitrobenceno así obtenido se puede seguir empleando sin ulterior limpieza.
- 10 b) Una suspensión de 0,5 g de níquel Raney en 50 cc de tetrahidrofurano se calienta bajo agitación a  $50^{\circ}$  y durante 40 minutos se mezcla gota a gota con una solución de 10,0 g de 1-aliloxi-2-butilamino-3-nitrobenceno y 10 cc de hidrato de hidrazina en 100 cc de tetrahidrofurano. Después se calienta la mezcla de reacción durante 1 hora bajo agitación y reflujo hasta hervir. Después de enfriar se separa por filtración del catalizador, el
- 15 filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo oleaginoso se somete a una destilación en tubo esférico, obteniéndose a  $100^{\circ}/0,1$  mm Hg (temperatura exterior) el 1-aliloxi-2-butilamino-3-aminobenceno como destilado amarillento.
- 20 c) Una mezcla de 7,7 g de 1-aliloxi-2-butilamino-3-aminobenceno y 7,1 g de N,N'-carbonildiimidazol en 100 cc de tolueno se agita durante 15 horas a  $60^{\circ}$ . El tolueno se separa entonces por destilación bajo presión reducida, el residuo se extrae varias veces con agua y a continuación se reparte entre agua y dietiléter. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora
- 25 parcialmente, con lo que se obtiene la 4-aliloxi-3-butil-benzimidazol-2-ona cristalina del p.f.  $110-112^{\circ}$ .
- 30 d) Una suspensión de 3,3 g de 4-aliloxi-3-butil-benzimidazol-2-ona en 90 cc de metanol se mezcla con 2,2 g de benzonitrilo, 5,4 cc de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno y 0,3 g de hidrógenocarbonato potásico y a continuación se agita durante 3 días a  $20^{\circ}$ . Después se separa el metanol casi total-

mente por destilación bajo presión reducida, el aceite residual se reparte entre agua y dietiléter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a un volúmen de unos 15 cc y se mezcla con éter de petróleo. Los cristales obtenidos se recristalizan en una mezcla de dietiléter-hexano; obteniéndose la 4-(2,3-epoxipropiloxi)-3-butil-benzimidazol-2-ona, del p.f. 90-92°.

#### Ejemplo 11

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 6,6 g de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzimidazol-2-ona y 20,2 cc de isopropilamina en 160 cc de isopropanol la 4-(3-isopropilamino-2-hidroxipropoxi)-benzimidazol-2-ona, cuyo hidrocioruro se recristaliza en una mezcla de metanol y acetona, p.f. 231-232°.

#### Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 2,85 g de 4-(2,3-epoxi-propiloxi)-3-metil-benzimidazol-2-ona y 15 cc de terc.butilamina en 150 cc de isopropanol la 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxipropiloxi)-3-metilbenzimidazol-2-ona, cuyo hidrocioruro, después de recristalizar en una mezcla de metanol y acetona, funde a 246-248° (bajo descomposición).

La 4-(2,3-epoxipropiloxi)-3-metil-benzimidazol-2-ona empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Una mezcla de 9,0 g de 1-aliloxi-2,3-dinitrobenceno, 400 cc de isopropanol y 12,4 g de metilamina gaseosa se calienta en un recipiente de presión durante 3 horas bajo agitación a 90°. Después de enfriar y destensar se evapora la solución de reacción bajo presión reducida. El aceite obtenido se seca a 50°/0,01 mm Hg durante 2 horas, obteniéndose así el 1-aliloxi-2-metilamino-3-nitrobenceno, que se puede seguir empleando sin ulterior lim-

pieza.

5 b) Análogo al ejemplo 10 b) se obtiene de 7,1 g de 1-aliloxi-2-metilamino-3-nitrobenceno por reducción con 10 cc de hidrato de hidrazina y 0,5 g de níquel Raney, empleando la misma cantidad de tetrahidrofurano como disolvente, el 1-aliloxi-2-metilamino-3-aminobenceno, que después de destilar en el tubo esférico, se obtiene a 110-120°/0,1 mm Hg (temperatura exterior) como aceite amarillento.

10 c) Análogo al ejemplo 10 c) se obtiene de 5,4 g de 1-aliloxi-2-metilamino-3-aminobenceno y 6,1 g de N,N'-carbonildiimidazol 100 cc de tolueno después de elaborar y recristalizar a continuación en tolueno la 4-aliloxi-3-metil-benzimidazol-2-ona, p.f. 167-168°.

15 d) Análogo al ejemplo 10 d) se hacen reaccionar 2,55 g de 4-aliloxi-3-metilbenzimidazol-2-ona en una mezcla de 90 cc de metanol, 2,0 g de benzonitrilo, 5,0 cc de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno y 0,3 g de hidrógenocarbonato potásico. Después de retirar el metanol se obtiene, al agregar agua, un precipitado cristalino, que, después de recristalizar en metanol acuoso, da la 4-(2,3-epoxipropiloxi)-3-metil-benzimidazol-2-ona del p.f. 165-166°.

20

### Ejemplo 13

Una mezcla de 4,12 g de 4-(2,3-epoxipropiloxi)-benzimidazol-2-ona en 100 cc de isopropanol y 13,52 g de d,l-1-fenil-2-aminopropano se calienta durante 4 horas bajo reflujo hasta hervir. Después se separa por destilación bajo presión reducida el disolvente y a continuación a 50°/0,01 mm Hg el 1-fenil-2-aminopropano en exceso. El residuo se disuelve en isopropanol y se mezcla con una solución de la cantidad equimolar de ácido fumárico en isopropanol, con lo que cristaliza el fumarato de la

25

30

4-3-(1-fenilpropil-2-amino)-2-hidroxi-propiloxi/7-benzimidazol-2-ona (1:1), p.f. 186-188°.

Ejemplo 14

5 Una mezcla de 4,12 g de 4-(2,3-epoxipropiloxi)-benzimidazol-2-ona en 50 cc de isopropanol y 4,0 g de dibencilamina se calienta durante 5 horas bajo reflujo. Después se separa por destilación bajo presión reducida el disolvente y el residuo se recrystaliza en acetato de etilo, obteniéndose la 4-(3-dibencil-amino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona del p.f. 201-202°.

10 Ejemplo 15

15 Una solución de 4,0 g de 4-(3-dibencil-amino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona en 300 cc de etanol se mezcla con 0,6 cc de ácido acético glacial y 3,7 cc de acetona. Esta solución se agrega a una suspensión previamente hidratada de, en cada caso, 0,5 g de óxido de paladio sobre carbón al 10 % y 0,5 g de óxido de platino sobre carbón al 10 %. La suspensión se agita bajo nitrógeno. Después de terminada la recepción de hidrógeno se separa por filtración del catalizador, se enjuaga con etanol y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo ole-  
20 ginoso se reparte entre 10 cc de solución acuosa saturada de carbonato sódico y 50 cc de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa semisaturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetona y se mezcla con so-  
25 lución etérica de hidrógeno clorado. Se obtiene el hidroccloruro de la 4-(3-isopropil-amino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona que, después de recrystalizar en metanol-acetona, funde bajo descomposición a 231-233°.

Ejemplo 16

2,5 g de 1-(2,3-diaminofenoxi)-2-hidroxi-3-terc.butilaminopropano se mezclan con 1,7 cc de ácido clorhídrico concentrado, después con 10 cc de una solución molar de fosgeno en 5 tolueno y la mezcla se agita durante 5 horas a 20°. Después de agregar otros 10 cc de solución de fosgeno se sigue agitando durante otras 18 horas. Seguidamente se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en una mezcla de metanol y acetona, obteniéndose el hidrocloruro 10 de la 4-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-benzimidazol-2-ona del p.f. 250-260° (lenta descomposición).

El 1-(2,3-diaminofenoxi)-2-hidroxi-3-terc.butilaminopropano empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

15 a) Una mezcla de 65,1 g de 2,3-dinitrofenol, 300 cc de acetona y 47,1 g de carbonato potásico se calienta bajo agitación al reflujo, goteándose en el transcurso de 1 hora 29 cc de bromuro alílico. Después de agitar durante otras 16 horas y calentar bajo reflujo se separa por filtración de las sales inorgánicas 20 y el residuo se lava ulteriormente con acetona. El filtrado se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en dietiléter y se mezcla con éter de petróleo, cristalizando así el 1-aliloxi-2,3-dinitrobenceno del p.f. 51-52°.

b) Una solución de 52,2 g de 1-aliloxi-2,3-dinitrobenceno en 25 450 cc de metanol se mezcla con 4,6 g hidrógenocarbonato potásico, 36,0 g de benzonitrilo y 60 cc de peróxido de hidrógeno al 30 % y a continuación se agita durante 4 días a 22°. El precipitado cristalino obtenido se separa por succión y se recrystaliza en metanol, obteniéndose el 1-(2,3-dinitrofenoxi)-2,3-epoxipropano del p.f. 98-100°. 30

5 c) En una solución de 11,4 cc de terc.butilamina en 40 cc de dietiléter se se introduce dióxido de carbono seco, con lo que se forma un precipitado cristalino blanco. La introducción del dióxido de carbono se continúa hasta que la mayor parte del éter se haya volatizado. El residuo obtenido se mezcla con 24,0 g de 1-(2,3-dinitrofenoxi)-2,3-epoxipropano y 300 cc de isopropanol y la mezcla se calienta durante 1 hora bajo agitación al reflujo hasta que se obtenga una solución clara. Esta se evapora bajo presión reducida y el residuo cristalino se recrystaliza en tolueno, obteniéndose el 1-(2,3-dinitrofenoxi)-2-hidroxi-3-terc.butilaminopropano del p.f. 124-125°.

15 d) Una suspensión de 0,5 g de níquel Raney en 20 cc de etanol se calienta bajo agitación a una temperatura interior de 65-70°. A esto se gotea desde dos embudos goteadores simultáneamente en cada caso una solución de 2,3 g de 1-(2,3-dinitrofenoxi)-2-hidroxi-3-terc.butilaminopropano en 40 cc de tetrahidrofurano y una solución de 3,6 cc de hidrato de hidrazina en 40 cc de etanol. A continuación se agita aún durante 2 horas a 65-70°, se separa entonces por filtración del catalizador, el filtrado se evapora bajo presión reducida, el residuo se disuelve en dietiléter, la solución etérica se trata con carbón activo y se filtra. Después de concentrar el filtrado se obtiene, después de agregar éter de petróleo, el 1-(2,3-diaminofenoxi)-2-hidroxi-3-terc.butilaminopropano del p.f. 73-75°.

25 Ejemplo 17

Análogo al ejemplo 13 se obtiene de 2,8 g de 4-(2,3-epoxipropiloxi)-benzimidazol-2-ona y 12,3 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina la 4-[3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino)-2-hidroxi-3-terc.butilaminopropano]-benzimidazol-2-ona, que se disuelve en acetona y se mezcla con solución etérica de hidrógeno clorado, con lo que se obtiene el hidrocioruro que se recrystaliza en metanol-

30

acetona; p.f. 230-232°.

Ejemplo 18

Una solución de 3,22 g de hemihidrato de hidrocloreto de 5-(3-bencilisopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dioxo-quinoxazolina en 60 cc de agua se hidrogena después de agregar 2,0 g de catalizador de paladio sobre carbón (al 5 %) a temperatura ambiente y 4 atmósferas de presión. Después de unas 15 horas se ha recogido la cantidad de hidrógeno calculada. La mezcla de reacción se separa por filtración del catalizador y el filtrado se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua, obteniéndose el hidrocloreto de la 5-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dioxo-quinoxazolina del p.f. 290-294° (descomposición).

Por recristalización en metanol-éter se obtiene el compuesto del p.f. 293-295° (descomposición).

El producto de partida empleado se puede obtener como sigue:

a) Una solución de 5,3 g de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benz-2,1,3-tiadiazol y 3,8 g de N-bencilisopropilamina en 100 cc de isopropanol se hierve durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora en vacío a la trompa de agua, el residuo se disuelve en éter y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos ácido clorhídricos reunidos se ponen alcalinos con amoníaco concentrado y se extrae con éter. Los extractos de éter reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua, obteniéndose el 4-(3-bencilisopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-benz-2,1,3-tiadiazol como aceite amarillo.

b) En una solución de 8,7 g de 4-(3-bencilisopropilamino-2-hi-

droxi-propoxi)-benz-2,1,3-tiadiazol en 110 cc de ácido acético glacial se introducen bajo agitación a temperatura ambiente 12,8 g de polvo de zinc en 3 porciones. Después de agitar durante unas 3 horas a temperatura ambiente se separa por filtración del polvo de zinc en exceso y se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua. El residuo se mezcla con lejía sódica al 15 % y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua, obteniéndose la 3-(3-bencilisopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2-fenilendiamina del p.f. 60-63°.

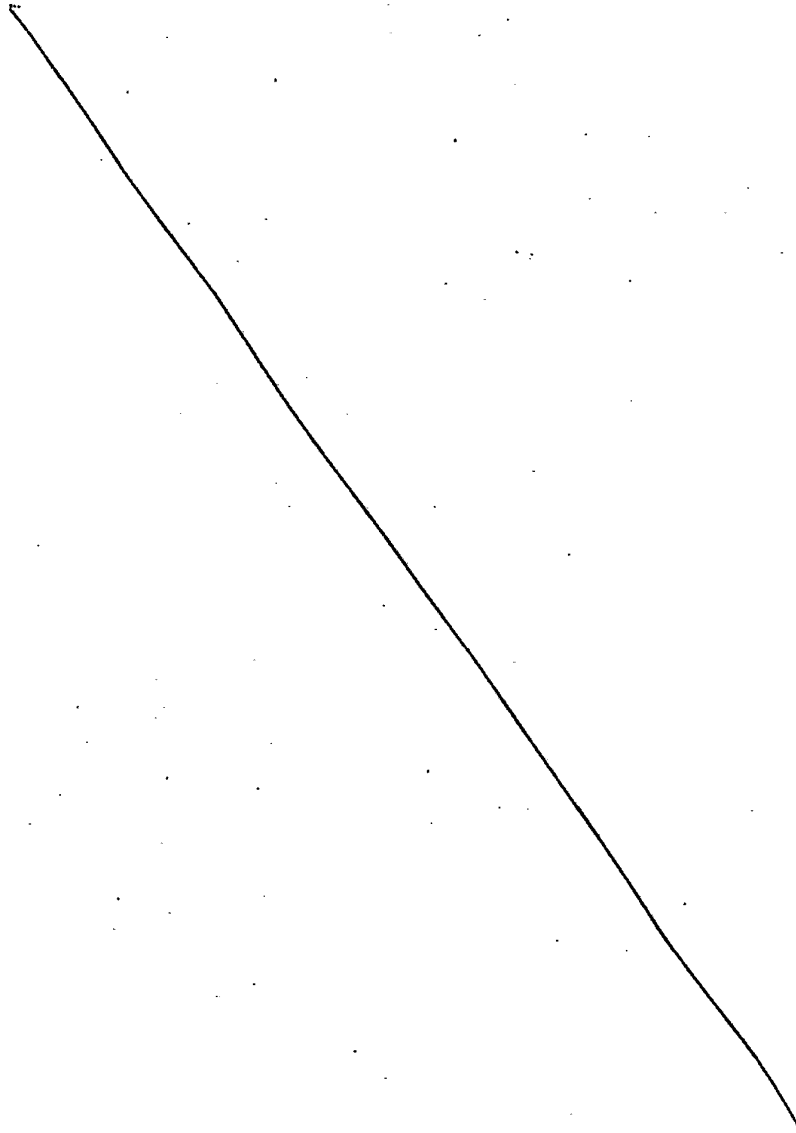
c) 8 g de 3-(3-bencilisopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2-fenilendiamina se agitan con 40 cc de oxalato de dimetilo durante 15 horas a 100°. Los cristales precipitados se separan por succión y se lavan con éter. Los cristales obtenidos se disuelven en 50 cc de metanol y se agita con 5 cc de lejía sódica 2-n durante 2 horas a 60°. La suspensión formada se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y el metanol se evapora en vacío. La solución ácido clorhídrica clara se neutraliza con solución de bicarbonato sódico, después se separan los cristales precipitados, que representan la 5-(3-bencilisopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dioxo-quinoxazolina del p.f. 263-267° (descomposición). El hidrocloreuro preparado con ácido clorhídrico metanólico cristaliza en una mezcla de agua-acetona como hemihidrato del p.f. 250-252° (descomposición).

#### Ejemplo 19

Análogo al ejemplo 17 se obtiene de 2,8 g de 4-(2,3-epoxipropiloxi)-benzimidazol-2-ona y 12,3 g de 2-(3,4-metilendioxfenil)-etilamina la 4- $\sqrt{3}$ -(2-(3,4-metilendioxfenil)-etilamino)-2-hidroxi-propiloxi-7-benzimidazol-2-ona, que se disuelve en acetona y se mezcla con una solución etérica de hidrógeno

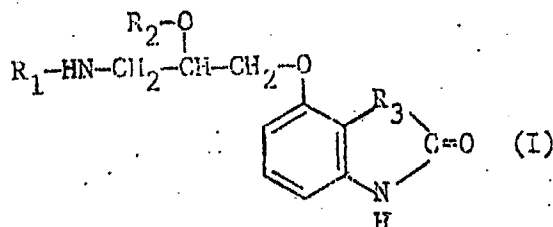
clorado, obteniéndose así el hidrocloreuro que se recristaliza en metanol-acetona; la sal sinteriza a  $243^{\circ}$  y funde a  $249-251^{\circ}$ .

5            Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

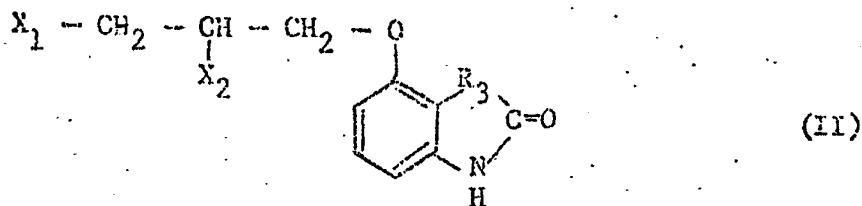
1.- Procedimiento para la obtención de hidroxibenzodiheterociclos eterados de fórmula



5 donde  $\text{R}_1$  significa alquilo inferior, en caso dado sustituido, en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace,  $\text{R}_2$  significa hidrógeno o alcanóilo inferior y  $\text{R}_3$  significa un grupo de fórmula  $-\text{R}_3^{\text{a}}-(\text{R}_3^{\text{b}})_n-$  (Ia), donde  $\text{R}_3^{\text{a}}$  significa el resto de fórmula  $-\text{N}(\text{R}_4)-$  ó  $-\text{O}-$ , donde  $\text{R}_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $\text{R}_3^{\text{b}}$  significa el resto de fórmula  $-\text{CH}_2-$  ó, en caso de que  $\text{R}_3^{\text{a}}$  signifique  $-\text{N}(\text{R}_4)-$ , de fórmula  $-\text{C}(=\text{O})-$ , y  $n$  representa 0 ó 1, donde un grupo de fórmula Ia, donde  $n$  significa 1, puede estar enlazado bien a través del grupo  $\text{R}_3^{\text{a}}$  o el grupo  $\text{R}_3^{\text{b}}$  con el grupo carbonilo de la agrupación carbamoilo, o las sales del mismo,

10

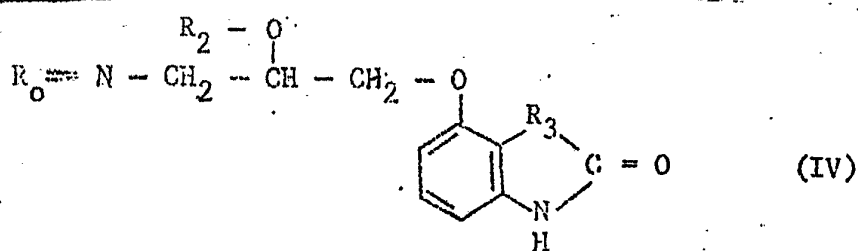
15 caracterizado porque un compuesto de fórmula



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula  $\text{R-X}_3$  (III), donde uno de los grupos  $\text{X}_1$  y  $\text{X}_3$  significa un grupo hidroxí esterifica-

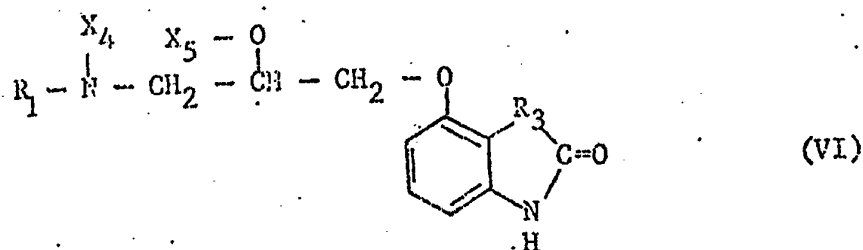
do, capaz de reacción, y el otro significa el grupo amino primario, y  $X_2$  significa hidroxilo o alcoilo inferior, donde  $X_1$  y  $X_2$  juntos significan el grupo epoxi y  $X_3$  significa el grupo amino primario, o en un compuesto de fórmula

5

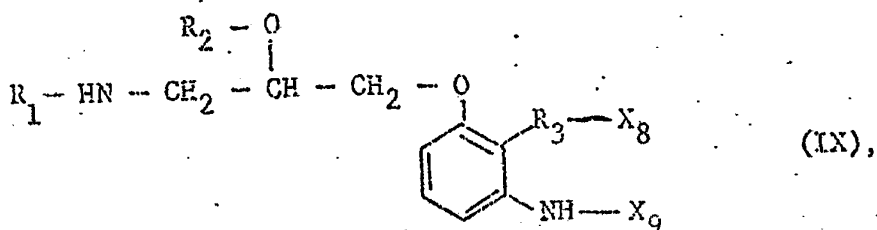


donde  $R_0$  significa el resto alquilideno inferior en caso dado sustituido, correspondiente al resto alquilo inferior  $R_1$  en caso dado sustituido, la agrupación de fórmula  $R_0 = N -$  (IVa) se reduce a la agrupación de fórmula  $R-NH-$  (IVb), o en un compuesto de fórmula

10



donde como mínimo uno de los grupos  $X_4$  y  $X_5$  significa un grupo sustituible por hidrógeno y el otro significa hidrógeno o un grupo sustituible por hidrógeno, o  $X_4$  y  $X_5$  juntos forman un res-  
 15 to dissociable, sustituible por dos átomos de hidrógeno enlazados con el átomo de oxígeno o bien de nitrógeno, o en una sal del mismo,  $X_4$  y/o  $X_5$  se sustituyen por hidrógeno, o en un compuesto de fórmula



5 donde X<sub>8</sub> y X<sub>9</sub> significan restos, que se pueden disociar bajo formación del grupo carbonilo enlazado en los compuestos de fórmula I con R<sub>3</sub> y el átomo de nitrógeno, o en una sal del mismo, los restos X<sub>8</sub> y X<sub>9</sub> se disocian bajo formación del grupo carbonilo y, si se desea, un compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre, y/o, si se desea, un racemato obtenido se separa en los antípodas.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

20 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa alquilo inferior con 3-5 átomos de carbono, en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace, que en un átomo de carbono distinto al átomo de carbono de enlace puede estar sustituido por fenilo, en caso dado conteniendo hi-

25

droxi, así como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, metilendioxi, o halógeno, por ejemplo, cloro, o feniloxi en caso dado conteniendo carbamoilo,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -N- ó -O-, así como -NR<sub>4</sub>-, donde  $R_4$  significa alquilo inferior, y  $R_3^b$  y n tienen los significados arriba indicados, donde un grupo de fórmula Ia, donde n significa 1, puede estar enlazado bien a través del resto  $R_3^a$  o el resto  $R_3^b$  con la agrupación carbonilo, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido de utilización farmacéutica de tales compuestos.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior con 3-5 átomos de carbono en caso dado ramificado en el átomo de carbono de enlace, o 2-fenil-alquilo inferior en caso dado sustituido en la parte fenilo por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o metilendioxi, donde el alquilo inferior contiene hasta 3 átomos de carbono,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -O- y especialmente -NH-, además -NCH<sub>3</sub>-, y  $R_3^b$  y n tienen los significados arriba indicados y un grupo de fórmula Ia, donde n significa 1, puede estar enlazado bien a través del resto  $R_3^a$  o el resto  $R_3^b$  con la agrupación carbonilo, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica de tales compuestos.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior ramificado en el átomo de carbono de enlace, con 3-5 átomos de carbono, especialmente isopropilo o terc.butilo,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula

-NH-, además de fórmula  $-NCH_3-$ , y n representa 0, o las sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica de tales compuestos.

5 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa 2-fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó 3,4-metilen-dioxi, donde el alquilo inferior contiene hasta 3 átomos de carbono,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo de fórmula  
10 Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -NH-, y n representa 0, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de tales compuestos.

15 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior ramificado en el átomo de carbono de enlace, con 3-5 átomos de carbono, especialmente isopropilo o terc.butilo, y  $R_3$  significa el grupo Ia, donde  $R_3^a$  significa el resto de fórmula -O- y  $R_3^b$  significa el resto de fórmula  $-CH_2-$ , donde n representa 0 ó 1, pudiendo el grupo de  
20 fórmula Ia, donde n representa 1, estar enlazado a través del resto  $R_3^a$  o el resto  $R_3^b$  con la agrupación carbonilo, o las sales, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica de tales compuestos.

25 9.- Procedimiento para la obtención de hidroxidiheterociclos eterados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 55 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, - 4 FNE. 1977  
CIBA-GEIGY AG.

I. GOMEZ ACEBO Y MOULI  
p. p. Firmador L. Genta Fernández

