

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 456.622	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	8-3-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 09 645.7	9-3-76	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD/AGIK	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS AMINOALCOHOLICOS"

71 SOLICITANTE (S)

C.H. BOEHRINGER SOHN

1/558 Dr. Ho/sk
(Verfahren 1.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm, Dr. Ernst-Otto Renth,
Dr. Richard Reichl, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke

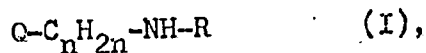
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.- 65.182)

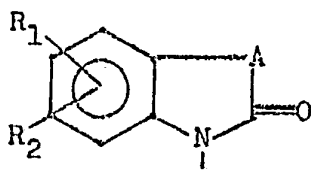
1 El invento concierne a nuevos heterociclos amino-
alcohólicos de la fórmula



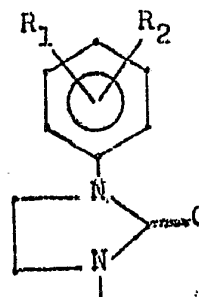
5 eventualmente en forma de racematos o de antípodas ópticos
individuales, así como las correspondientes sales, y además
a su utilización como medicamentos o como productos inter-
medios, especialmente para la preparación de medicamentos.

10 En la fórmula I y en lo que sigue:

Q representa uno de los radicales



(IIa)



(IIb),

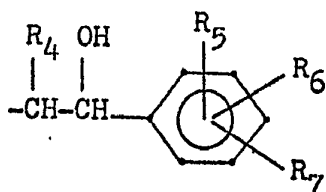
15 en los que

20 R_1 y R_2 , que también pueden ser iguales, significan hidró-
geno, halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o conjun-
tamente también metilendioxi o etilendioxi, R_1 representa
también amino;

25 A significa un radical bivalente, NR_3 (con R_3
igual a hidrógeno o alcoholo), OCH_2 (en donde el oxígeno
está unido con el anillo bencénico), $-O-$ ó $-CH_2-CH_2-$;

1 n representa un número entero de 2 a 6, y
 R representa el grupo

5



(III),

R_4 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R_5 , R_6 y R_7 , que también pueden ser iguales, representan
 10 hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alco-
 hilo, alcoxi, nitro, nitrilo, CONHR_3 , CONHOH , COOR_3 , R_8O ,
 metilsulfonilmetilo, además NR_3R_9 , caso de que uno o dos de
 los sustituyentes R_5 hasta R_7 no representen halógeno o tri-
 fluorometilo,
 15 R_5 y R_6 representan en común también uno de los radicales
 bivalentes, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-$
 $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ó $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$;
 R_8 representa hidrógeno, acilo, alcoholo, aralcoholo;
 R_9 representa hidrógeno, acilo inferior, metanosulfonilo,
 20 carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcocarbonilo.

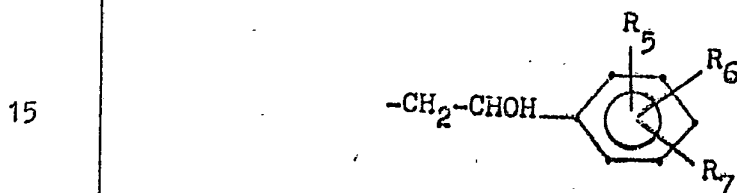
25

Los grupos alcoholo, alquenoilo, alquinoilo, al-
 coxi, y alquenoiloxi mencionados en las definiciones, con-
 tienen hasta 4 átomos de carbono. R_8 en el significado de
 radical acilo puede abarcar hasta 20 átomos de carbono, y
 por consiguiente, aparte de radicales acilo inferior, tales

1 como formilo, acetilo, propionilo, puede significar también
 radicales como pivalilo, laurilo, palmitilo o estearilo.
 Los ésteres de los ácidos de cadena más larga pueden ser
 utilizados eventualmente para lograr un efecto de libera-
 5 ción retardada.

El grupo $-C_nH_{2n}-$ puede ser de cadena recta o rami-
 ficada.

Hay que hacer resaltar los compuestos de la fór-
 mula I, en los cuales Q representa uno de los radicales
 10 IIIa ó IIb, en donde R_1 representa hidrógeno, metoxi o ami-
 no; R_2 representa hidrógeno o metoxi, n significa un núme-
 ro entero de 3 a 6, R significa un radical



en donde

R_5 es hidrógeno, R_8O , R_9NH , hidroximetilo, CN , $CONHR_3$ ó
 halógeno; R_6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno;
 20 R_7 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi (con la condición
 de que R_5 no representa R_9NH cuando R_6 y/o R_7 representen
 átomos de halógeno);
 R_8 es hidrógeno, bencilo, metilo, acilo y
 R_9 es hidrógeno, formilo, acetilo, metilsulfonilo, carba-
 25 moilo, dimetilsulfamoilo.

260178

1 Merecen interés especial los compuestos de la fórmula I en los cuales

R es un radical de la fórmula III,

5 R_1 y R_2 significan hidrógeno o metoxi, R_1 también significa amino;

R_5 significa hidrógeno o hidroxilo;

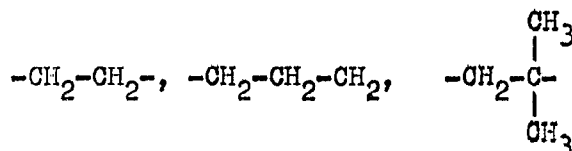
R_6 significa hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, nitrilo, CONHR_3 , R_8O , cloro;

10 R_5 y R_6 significan conjuntamente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CONH}-$;

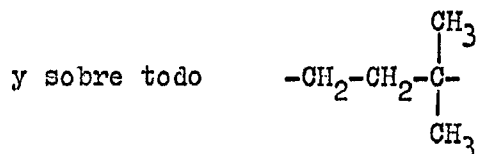
R_7 significa hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo o cloro;

R_8 significa hidrógeno, acilo o bencilo, representando acilo en R_8 principalmente radicales de ácidos carboxílicos saturados inferiores.

15 El grupo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}$ en la fórmula I representa preferiblemente



20

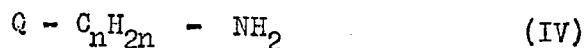


en donde el átomo de carbono terciario está unido con el nitrógeno de la etanolamina.

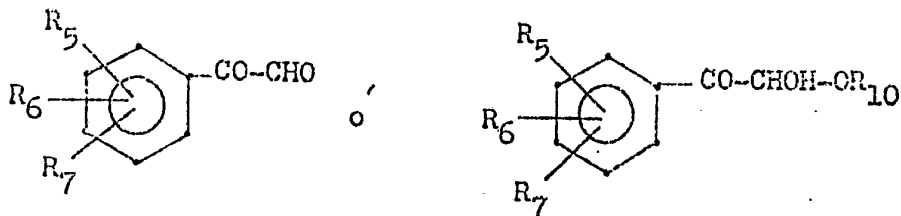
25

Los nuevos compuestos son preparados de forma en

1 sí conocida por reacción de una amina de la fórmula



5 con un cetoaldehído o semiacetal de la fórmula



10 (R₁₀ : hidrógeno o alcoholo)

en las condiciones de la aminación reductiva. Como agentes reductores se utilizan hidruros complejos, preferiblemente borohidruro de sodio, o hidrógeno, en presencia de catalizadores de hidrogenación, preferiblemente platino, paladio o níquel.

15 Si en el procedimiento antedicho se obtienen racematos, éstos pueden ser desdoblados a continuación de modo usual en los antípodas ópticos. A partir de las sales obtenidas en el procedimiento se pueden preparar, de acuerdo con procedimientos usuales, las bases libres de la fórmula I, y a partir de las bases resultantes se pueden preparar sales por adición de ácido.

20 Las sustancias de partida para el procedimiento según el invento son obtenidas de acuerdo con métodos en sí conocidos.

25

260178

1 Los compuestos según el invento son valiosos medi-
camentos y productos intermedios, especialmente para la
síntesis de medicamentos. Hay que hacer resaltar el efecto
5 vasodilatador, que permite también la utilización de las
sustancias como agentes antihipertónicos, broncolíticos y
agentes activadores de la circulación sanguínea, y además
el efecto sobre el sistema nervioso central, especialmente
el efecto antidepresivo.

10 Se ha puesto de manifiesto que en los compuestos
según el invento, la sustitución en el radical III favore-
ce también el sentido preferido de efecto de los correspon-
dientes compuestos.

15 Si R_5 , R_6 y R_7 son radicales lipófilos o comuni-
can al radical III carácter lipófilo (por ejemplo R_5 , R_6 ,
 R_7 son iguales a hidrógeno, halógeno, alcoxi, amino, alco-
hilo, trifluorometilo, o R_7 significa hidrógeno, R_5 y R_6
significan conjuntamente etilendioxo o sobre todo metilen-
dioxo), los correspondientes compuestos tienen preferible-
mente efecto antidepresivo.

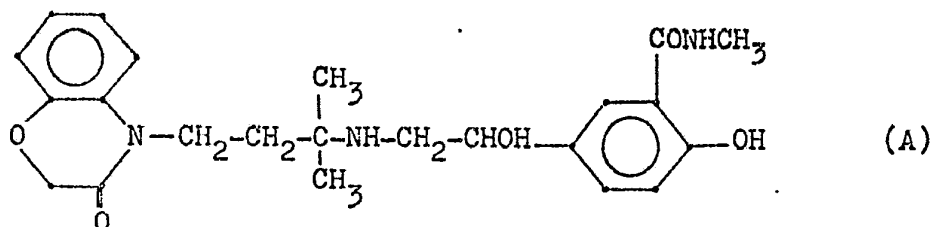
20 Si R_5 , R_6 y R_7 representan OR_8 , NH-acilo, amino,
hidroximetilo (R_8 es hidrógeno, acilo, aralcoholo) o bien
 R_5 y R_6 representan uno de los radicales $-OCH_2-CONH-$,
 $-CH_2-CH_2-CONH-$, $-O-CO-NH-$, y al mismo tiempo R_7 representa
hidroxi, en general predomina el efecto vasodilatador, por
25 ejemplo broncólisis, vasodilatación periférica, etc.

1 Si, por ejemplo, R_5 representa OR_8 (R_8 es H, acilo, aralcohilo), R_6 representa $CONHR_3$, y R_7 representa especialmente hidrógeno, se destaca en general el efecto antihipertensivo.

5 Para la utilización, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas, con las sustancias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en formas medicamentosas habituales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios, preparados para inhalación, etc.

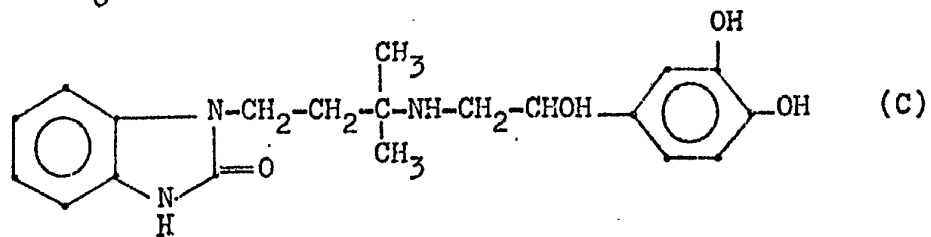
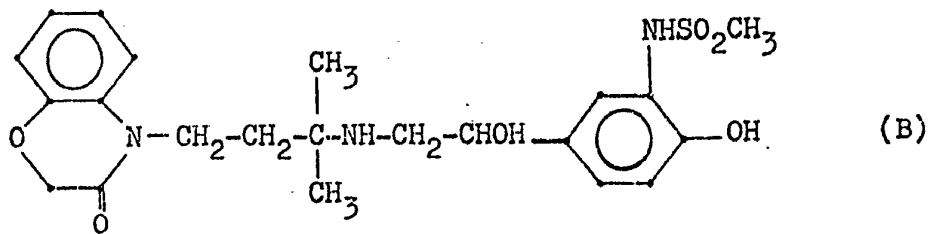
10 La dosis individual se encuentra entre 1 y 500 mg, preferiblemente en 2-200 mg; dependiendo de la forma de administración, de la sustancia activa y del peso corporal de la persona a tratar. Las elevadas dosificaciones entran en consideración sobre todo para formas de liberación retardada.

15 El buen efecto farmacológico de los compuestos según el invento se manifiesta, por ejemplo, en los siguientes datos:



25

260178



20

En la vasodilatación periférica en el perro, el compuesto B muestra un tiempo de vida media 22 veces más largo y un efecto 18 veces más intenso que el del producto comercial Isoxsuprin. Se midió la circulación en la extremidad trasera izquierda después de administración por vía arterial.

25

A proporciona en ratas despiertas, genéticamente hipertónicas, con una dosis de 30 mg/kg i.p. una disminución de la presión sanguínea de 85 mm de Hg. En el caso de C se determinó en el cobaya la DE_{50} broncolítica (por vía intravenosa) con un valor de 0,09 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mientras que para el

30

producto comercial intensamente activo, Isoproterenol, el correspondiente valor DE_{50} es de 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Seguidamente se indican ejemplos de preparados medicamentosos de acuerdo con el invento.

Tabletas:

Composición:

25
260178

1	Sustancia activa según el invento	2 partes en peso
	Acido esteárico	6 partes en peso
	Glucosa	592 partes en peso

5 Los componentes son transformados de modo usual en tabletas de 600 mg de peso. En caso deseado, el contenido de sustancia activa puede ser aumentado o reducido, y correspondientemente se puede disminuir o aumentar la cantidad de glucosa.

Supositorios

10 Composición:

	Sustancia activa de acuerdo con el invento	100 partes en peso
	Lactosa, pulverizada	45 partes en peso
	Manteca de cacao	1555 partes en peso

15 Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso.

Cápsulas:

Composición:

20	Sustancia activa de acuerdo con el invento	10 partes en peso
	Lactosa	490 partes en peso
	Décula de maíz	400 partes en peso

25 Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finalmente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura.

1

Tabletas:

Composición:

Maleato de 1-(3,4-metilendioxfenil)-

-2-[1,1-dimetil-3-(bencimidazolidin-

5

-2-on-1-il)-propilamino]-etanol 2 partes en peso

Acido esteárico 6 partes en peso

Glucosa 592 partes en peso

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas de 600 mg, que son utilizadas sobre todo como agentes antidepresivos.

10

Supositorios

Composición:

Clorhidrato de 1-(3-carboximetil-

amido-4-hidroxifenil)-2-[1,1-dime

15

til-3-(3-metilbencimidazolidin-2-on-1-il)-propilamino]-etanol 10 partes en peso

Lactosa, pulverizada 90 partes en peso

Manteca de cacao 1600 partes en peso

Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso, y éstos son utilizados para disminuir la presión sanguínea.

20

Cápsulas:

Composición:

Clorhidrato de 1-(3-carboximetilamido-

-4-hidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(1,

25

260178

1	2,3,4-tetrahidroquinol-2-on-1-il)- -propilamino}-etanol	200 partes en peso
	Lactosa	440 partes en peso
	Fécula de maíz	360 partes en peso

5 Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finamente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura (agentes hipotensores).

Tabletas:

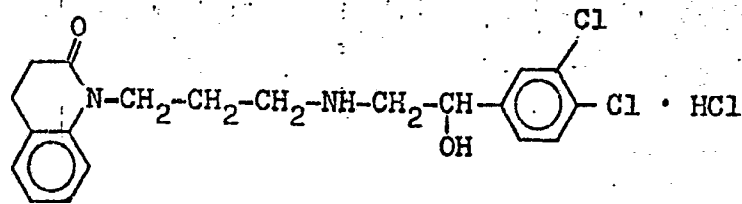
Composición:

10	Clorhidrato de 1-(3-metansulfonamido- -4-hidroxifenil)-2-{1,1-dimetil-3-[3- -(3,4-dimetoxifenil)-imidazolidin-2- -on-1-il]-propilamino}-etanol	10 partes en peso
	Acido esteárico	6 partes en peso
15	Glucosa	584 partes en peso

Los componentes son transformados en tabletas de 500 mg de peso y éstas son utilizadas por ejemplo como agentes broncolíticos.

Ejemplo 1

20



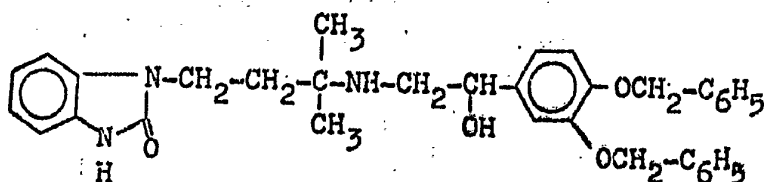
25

5,36 g de 3,4-diclorofenilglioaxal hidratado y 4,5

260178

1 g de 1-(3-aminopropil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolona-(2) son
 calentados a 50°C durante 1 hora en 200 ml de etanol y
 luego son mezclados con enfriamiento a 0 - 5°C con 5 g de
 borohidruro de sodio. Después de agitar durante 2 horas a
 5 la temperatura ambiente se acidifica con ácido clorhídri-
 co, el etanol se separa por destilación y la base se pone
 en libertad. Se obtienen 5,5 g de la base antes menciona-
 da (punto de fusión 95°C), que mezclados con la cantidad
 calculada de ácido clorhídrico etéreo, proporcionan el
 10 clorhidrato (punto de fusión 185°C).

Ejemplo 2.



15

11 g de 1-(3,4-dibenciloxifenil)-1-oxo-2-hidroxi-
 -2-etoxi-etano (punto de fusión 114°C) y 5,6 g de 1-(3,3-
 -dimetil-3-amino-propil)-bencimidazolinona-(2) son calen-
 tados durante 3 horas en 225 ml de etanol y luego son mez-
 20 clados a 0-5°C con 8 g de borohidruro de sodio. La solución
 es mantenida a la temperatura ambiente durante 12 horas y
 después de la acidificación es tratada con ácido clorhídri-
 co. Se aíslan 12,7 g de la base antes mencionada (punto de
 fusión 130°C), que son transformados en el maleato (punto
 25 de fusión 197°C) por adición de ácido maleico en acetoni-

260178

1

trilo.

Análogamente a los ejemplos precedentes, se obtienen los compuestos de la Tabla I. El rendimiento en esta tabla está dado en cada caso en % de la teoría.

5

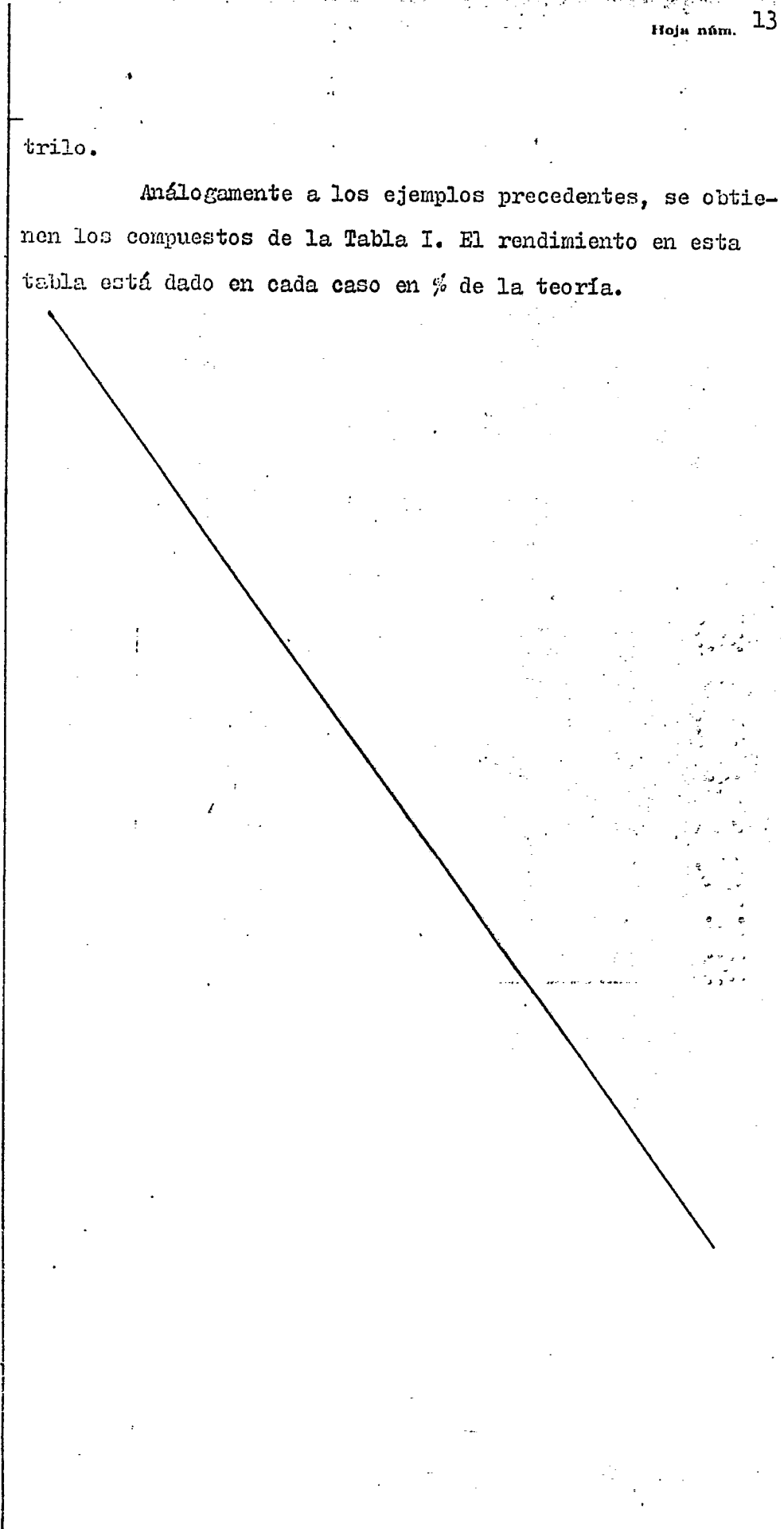
10

15

20

25

260178



1

5

10

15

20

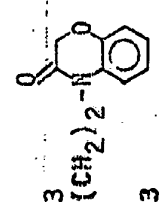
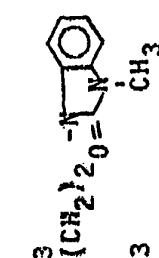
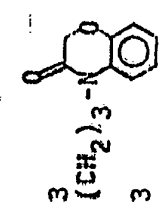

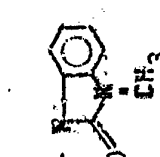
25

260178

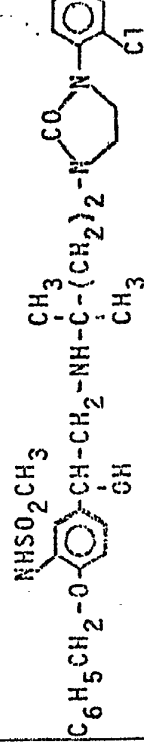

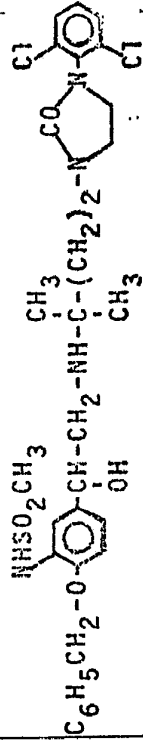

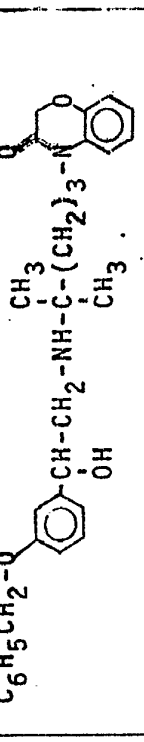

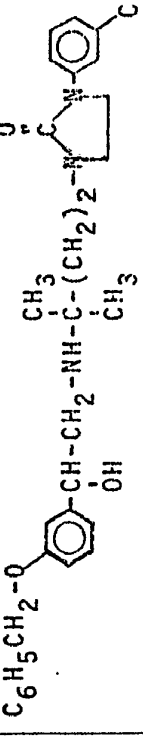
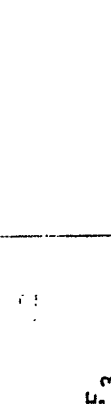
Tabla I

Re-	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
1	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{H} \end{array} $	82	115		
2	$ \begin{array}{c} \text{HO-} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{H} \end{array} $	66		Maleato	134
3	$ \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN-} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{H} \end{array} $	81		Maleato	217
4	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O-} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{H} \end{array} $	78	151		

1
5
10
15
20
25
260178

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
9	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \end{array} $ 	78	amorfo		
10	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \end{array} $ 	74		Clor-hidrato	194
11	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \end{array} $ 	88		Clor-hidrato	215
12	$ \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N} \\ \\ \text{Cl} \end{array} $ 	84		Maleato	209
13	$ \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N} \\ \\ \text{Cl} \end{array} $ 	66		Succinato	168

1
5
10
15
20
25
260178

Nº	Fórmula	Nombre	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
19	$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O} \end{array} $ 		225	Sulfato	225
20	$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O} \end{array} $ 		123	p-Amino-benzoato	123
21	$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O} \end{array} $ 			Sulfato	
22	$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O} \end{array} $ 			Clorhidrato	215

1

5

10

15

20

25

260178

N ^o	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
23	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} $	93	93		
24	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array} $	82		Sulfato	183
25	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array} $	80	68		
26	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array} $	61		Maleato	137

1

5

10

15

20

25

260178

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal
27	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \end{array} $	81		Maleato	123
28	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	70		Clorhidrato	193
29	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	78		p-Amino-benzoato	118
30	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	73		Maleato	161

1

5

10

15

20

25

260178

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
31	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{CN} \quad \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	62		Succina- to	198
32	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{H}_3\text{C} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array} $	81	139	Succina- to	206
33	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{Cl} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array} $	75	141	Maleato	218
34	$ \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{Cl} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array} $	69		Maleato	168

1

5

10

15

20

25

260178

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
35	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{Cl} \quad \text{Cl} \\ \\ \text{NH}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	83		Clorhidrato	196
36	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_7\text{C}_3\text{N}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	67		Succinato	180
37	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	84		Maleato	170
38	$ \begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	69		Clorhidrato	170

260178

1
5
10
15
20
25

N°	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
39	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	79		Clorhidrato	116
40	$ \begin{array}{c} \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \text{H} \end{array} $	70		Maleato	210
41	$ \begin{array}{c} \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \text{H} \end{array} $	68		Clorhidrato	239
42	$ \begin{array}{c} \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \text{H} \end{array} $	50		p-Amino-benzoato	152,5

1

5

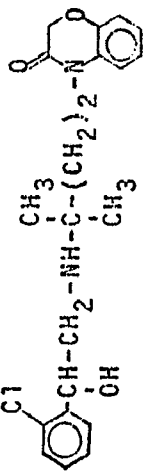
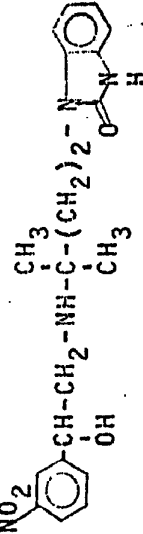
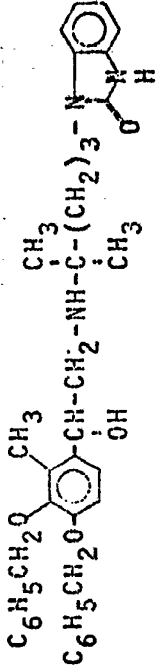
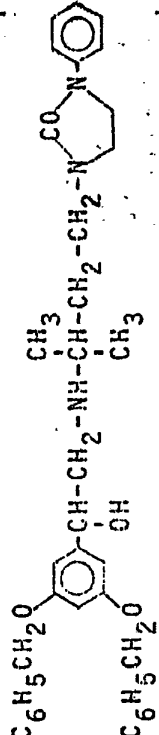
10

15

20

25

260178

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
43	 <chem>Clc1ccccc1C(O)CN2CCCC2=O</chem>	53		p-Amino-benzoato	159
44	 <chem>O=[N]c1ccccc1C(O)CN2CCCC2=O</chem>	38	163	Clorhidrato	148
45	 <chem>CN(C)C1=CC(=C(C=C1)C(O)C)C(O)C2CCCC2=O</chem>	86		Clorhidrato	183
46	 <chem>CN(C)C1=CC(=C(C=C1)C(O)C)C(O)C2CCCC2=O</chem>	88,5	116		

260178 25 20 15 10 5 1

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
47	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH-OH} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2)_2\text{N(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO} \end{array} $	95,4	122		
48	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH-OH} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2)_2\text{N(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO} \end{array} $	84,5		Clorhi- drato	197
49	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH-OH} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2)_2\text{N(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO} \end{array} $	86		Clorhidra- to	142
50	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH-OH} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2)_2\text{N(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO} \end{array} $	83		Clorhi- drato	176

1
5
10
15
20
25
260178

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
51	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \end{array} $	77	107		
52	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \end{array} $	64		Clorhidrato	233
53	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \end{array} $	75		Maleato	218
54	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	70,3		Clorhidrato	196

260178

1 5 10 15 20 25

N°	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
55		70,3		Clorhidrato	181
56		62		Sulfato	259
57		89	122	Clorhidrato	172
58		87	108	Maleato	242

1
5
10
15
20
25
260178

N.º	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
59		83	127	Clorhidrato	220
60		88	137	Metansulfonato	170
61		79	183	Clorhidrato	198
62		68	116	Sulfato	248

1
5
10
15
20
25
260178

N.º	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
63		86		Formiato	143
64		78	112-114	Clorhidrato x H ₂ O	227 - 228
65		71	84		
66		73		Clorhidrato	197

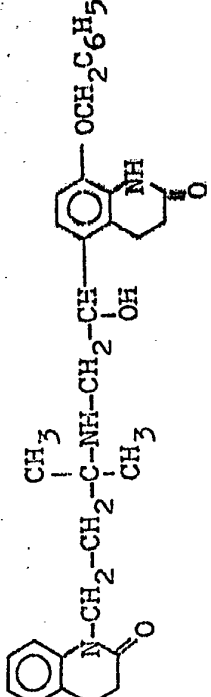
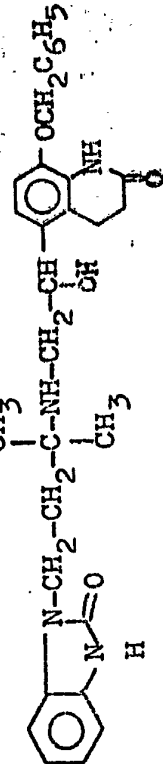
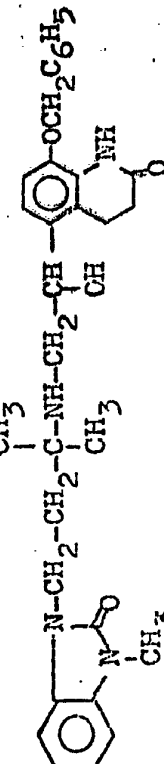
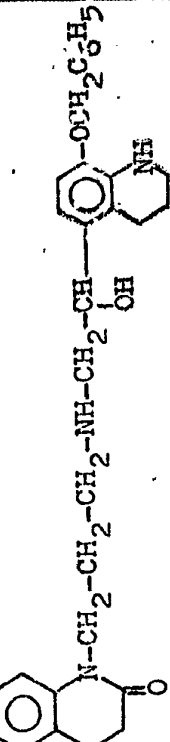
260178
25
20
15
10
5
1

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
67		79	168	Maleato	88
68		73		Clorhi- drato	187
69		69		Clorhi- drato	Desc. > 200g
70					

1
5
10
15
20
25
260178

No	Fórmula	Reajuste	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
71					
72					
73					

1
5
10
15
20
25
260178

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
74					
75					
76					
77					

1

5

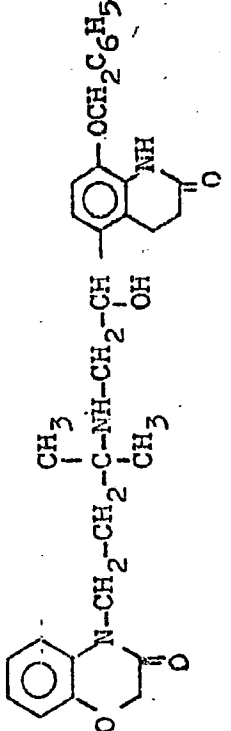
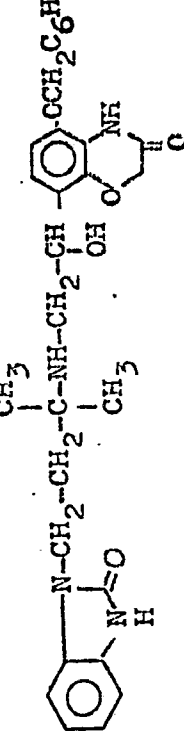
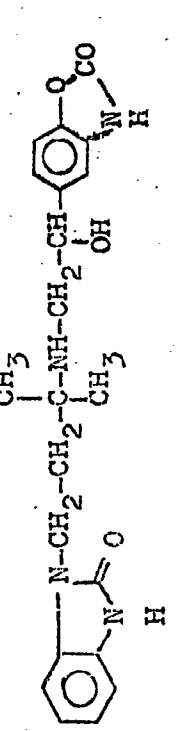
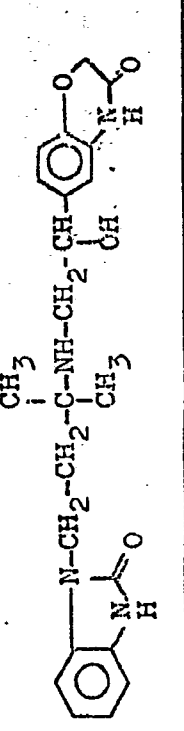
10

15

20

25

260178

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
78					
79					
80					
81					

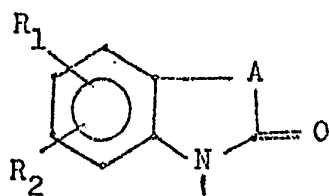
REIVINDICACIONES

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

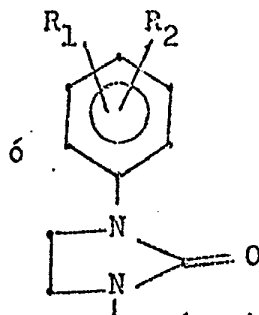
1ª.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohílicos de la fórmula



en la que Q representa uno de los radicales



(IIa)



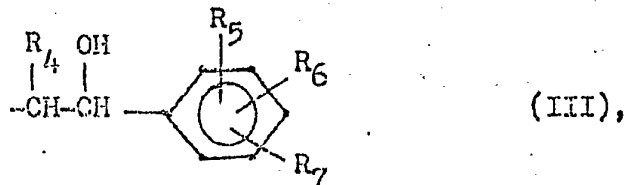
(IIb),

en los que R₁ y R₂, que también pueden ser iguales, significan hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o conjuntamente también metilendioxi o etilendioxi, R₁ representa también amino; A representa un radical bivalen-

mle

1 te NR_3 (con R_3 igual a hidrógeno o alcoholo), OCH_2 (estando el oxígeno unido con el anillo bencénico), $-\text{O}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; n representa un número entero de 2 a 6; y R representa el grupo

5



10 en el que R_4 representa hidrógeno, metilo o etilo; R_5 , R_6 y R_7 , que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholo, alcoxi, nitro, nitrilo, CONHR_3 , CONHOH , COOR_3 , R_3O , metil-sulfonilmetilo, y además NR_3R_9 , caso de que uno o dos de los sustituyentes R_5 hasta R_7 no representen halógeno o trifluorometilo; R_5 y R_6 representan también conjuntamente uno de los radicales bivalentes $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ó $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$; R_8 representa hidrógeno, acilo, alcoholo, aralcoholo; y R_9 representa hidrógeno, acilo inferior, metansulfonilo, carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcoxicarbonilo, eventualmente en forma de racematos o antipodas ópticos individuales, y las correspondientes sales, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de la fórmula

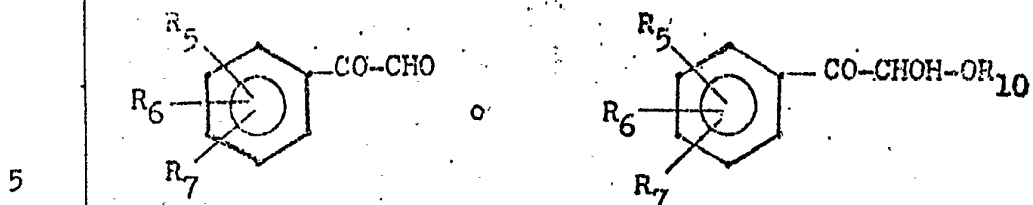
25



260178

m/e

1 con un cetoaldehído o semiacetal de la fórmula



10 (R₁₀ : hidrógeno o alcoholo) en las condiciones de la am-
nación reductiva; y porque los compuestos obtenidos, si son
racematos, son desdoblados, en caso deseado, en antípodas
ópticos, bases obtenidas en primer término son transforma-
das eventualmente en sales; y sales obtenidas en primer
término son transformadas en bases o sales de otros ácidos.

15 2a.- Procedimiento para la preparación de hetero-
ciclos aminoalcohólicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y SEIS hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03.FEB.1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

25

260178

VAL

mle