

20 JUL. 1978

11	ES	10	A 1
21			
NUMERO		466599	
FECHA DE PRESENTACION		03.FEB.1978	



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 09 645.7	9-3-76	Rep.Fed.Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	Nº 456.622
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS AMINOALCOHILICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		Case 1/558-II (Verfahren 3)-Div.II
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. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 67.714)

ECG.

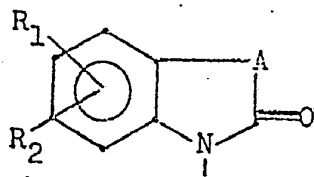
1 El invento concierne a nuevos heterociclos amino-  
alcohólicos de la fórmula



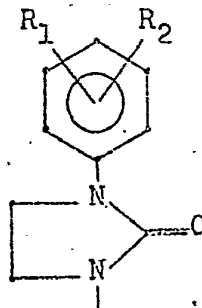
eventualmente en forma de racematos o de antípodas ópticos  
individuales, así como las correspondientes sales, y además  
a su utilización como medicamentos o como productos inter-  
medios, especialmente para la preparación de medicamentos.

10 En la fórmula I y en lo que sigue:

Q representa uno de los radicales



(IIa)



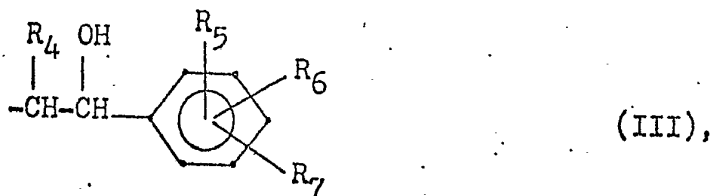
(IIb),

20 en los que  
 $R_1$  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,  $\text{NR}_3$  (con  $R_3$

- 1 igual a hidrógeno o alcoholilo),  $\text{OCH}_2$  (en donde el oxígeno está 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  $R_4$  representa hidrógeno, metilo o etilo,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$ , que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholilo, alcoxi, nitro, nitrilo,  $\text{CONHR}_3$ ,  $\text{CONHOH}$ ,  $\text{COOR}_3$ ,  $R_8\text{O}$ , metilsulfonilmetilo, además  $\text{NR}_3R_9$ , caso de que uno o dos
- 15 de los sustituyentes  $R_5$  hasta  $R_7$  no representen halógeno o trifluorometilo,  $R_5$  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  $-\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-$ ;
- 20  $R_8$  representa hidrógeno, acilo, alcoholilo, aralcoholilo;  $R_9$  representa hidrógeno, acilo inferior, metanosulfonilo, carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcocarbonilo.

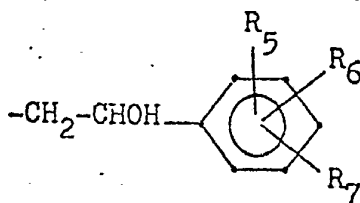
25 Los grupos alcoholilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, y alqueniloxi mencionados en las definiciones, contienen hasta 4 átomos de carbono.  $R_9$  en el significado de ra-

- 1 dical acilo puede abarcar hasta 20 átomos de carbono, y por consiguiente, aparte de radicales acilo inferior, tales como formilo, acetilo, propionilo, puede significar también radicales como pivalilo; laurilo, palmitilo o estearilo.
- 5 Los ésteres de los ácidos de cadena más larga pueden ser utilizados eventualmente para lograr un efecto de liberación retardada.

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

- 10 Hay que hacer resaltar los compuestos de la fórmula I, en los cuales Q representa uno de los radicales IIIa ó IIb, en donde  $R_1$  representa hidrógeno, metoxi o amino;  $R_2$  representa hidrógeno o metoxi, n significa un número entero de 3 a 6, R significa un radical

15



en donde

- 20  $R_5$  es hidrógeno,  $R_8O$ ,  $R_9NH$ , hidroximetilo, CN,  $CONHR_3$  ó halógeno;  $R_6$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno;  $R_7$  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);
- 25  $R_8$  es hidrógeno, bencilo, metilo, acilo y

16018

1  $R_9$  es hidrógeno, formilo, acetilo, metilsulfonilo, carba-  
moilo, dimetilsulfamoilo.

Merecen interés especial los compuestos de la fórm  
mula I en los cuales

5 R es un radical de la fórmula III,

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

$R_5$  significa hidrógeno o hidroxii;

$R_6$  significa hidrógeno, hidroxii, hidroximetilo, nitrilo,

10  $\text{CONHR}_3$ ,  $\text{R}_3\text{O}$ , cloro;

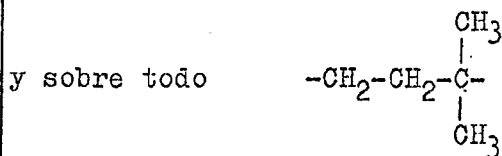
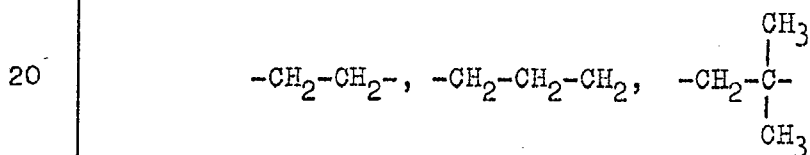
$R_5$  y  $R_6$  significan conjuntamente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CONH}-$ ;

$R_7$  significa hidrógeno, metilo, metoxii, hidroxii o cloro;

$R_8$  significa hidrógeno, acilo o bencilo, representando

15 acilo en  $R_8$  principalmente radicales de ácidos carboxílicos  
saturados inferiores.

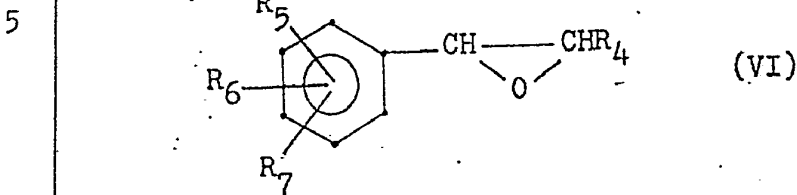
El grupo  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}$  en la fórmula I representa prefe-  
riblemente



25 en donde el átomo de carbono terciario está unido con el

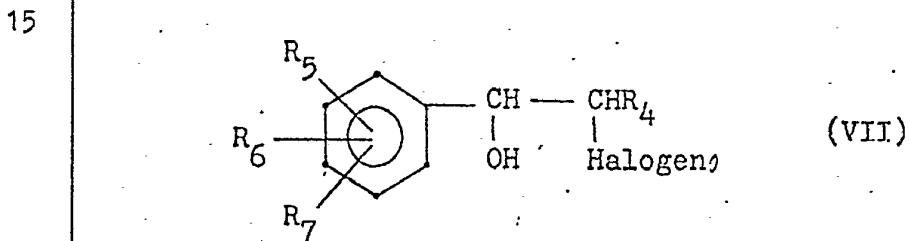
1 nitrógeno de la etanolamina.

Los nuevos compuestos son preparados de forma en sí conocida por reacción de un epóxido de la fórmula



con una amina de la fórmula IV.

10 En presencia de un agente fijador de ácidos, preferiblemente carbonato de potasio o de sodio o bien amina en exceso, en lugar del epóxido de la fórmula VI se puede utilizar como sustancia de partida también una correspondiente halogenohidrina de la fórmula



20 La halogenohidrina se transforma en el epóxido en las condiciones de la reacción.

Si en el modo de 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

25

1 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.

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

10 Los compuestos según el invento son valiosos me-  
dicamentos y productos intermedios, especialmente para la  
síntesis de medicamentos. Hay que hacer resaltar el efecto  
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.

15 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.

20 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 etilendioxi o sobre todo metilen-  
dioxo), los correspondientes compuestos tienen preferible-  
mente efecto antidepresivo.

25

16018

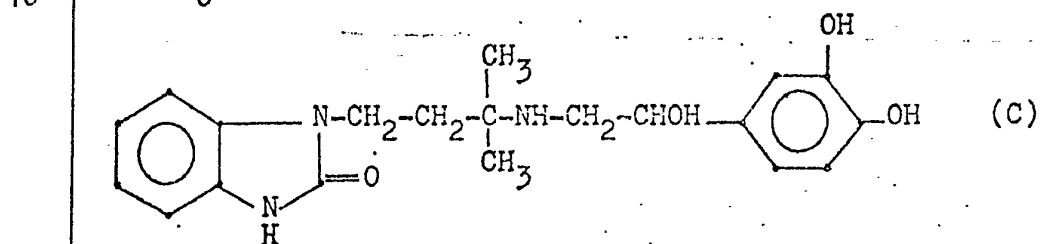
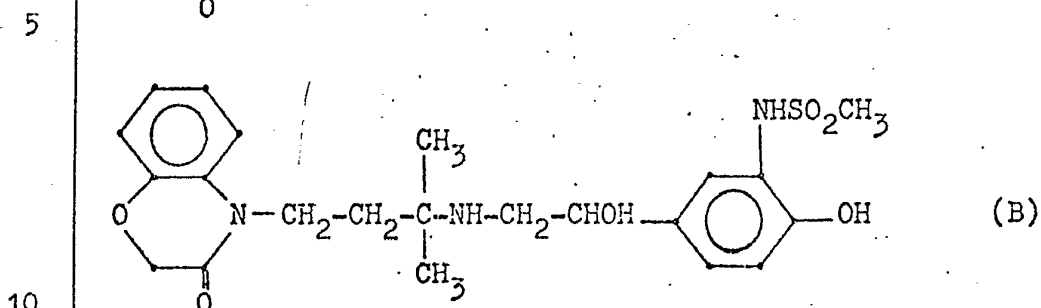
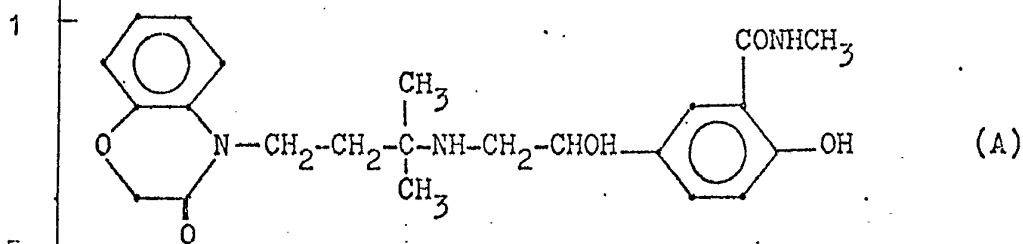
1 Si  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan  $OR_3$ , NH-acilo, amino, hidroximetilo ( $R_3$  es hidrógeno, acilo, aralcohilo) o bien  $R_5$  y  $R_6$  representan uno de los radicales  $-OCH_2-CONH-$ ,  $-CH_2-CH_2-CONH-$ ,  $-O-CO-NH-$ , y al mismo tiempo  $R_7$  representa  
5 hidroxilo, en general predomina el efecto vasodilatador, por ejemplo broncólisis, vasodilatación periférica, etc.

Si, por ejemplo,  $R_5$  representa  $OR_3$  ( $R_3$  es H, acilo, aralcohilo),  $R_6$  representa  $CONHR_3$ , y  $R_7$  representa especialmente hidrógeno, se destaca en general el efecto anti-  
10 hipertensivo.

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,  
15 cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios, preparados para inhalación, etc.

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.  
20

El buen efecto farmacológico de los compuestos según el invento se manifiesta, por ejemplo, en los siguientes datos:  
25



- 15 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. A
- 20 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<sub>50</sub> broncolítica (por vía intravenosa) con un valor de 0,09 µg/kg, mientras que para el producto comercial intensamente activo, Isoproterenol, el correspondiente
- 25

1 valor DE<sub>50</sub> es de 3,0 µg/kg.

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

5 Tabletas:

Composición:

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

10 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.

15

Supositorios

Composición:

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

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

Cápsulas:

25 Composición:

16018

- 1 Sustancia activa de acuerdo con  
el invento 10 partes en peso
- Lactosa 490 partes en peso
- Fécula de maíz 400 partes en peso
- 5 Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla fina-  
mente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina du-  
ra.

Tabletas:

10 Composición:

Maleato de 1-(3,4-metilendioxi-  
fenil)-2-[1,1-dimetil-3-(bencimidazolidin-2-on-1-il)-propilamino]-  
-etanol

2 partes en peso

15 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.

20

Supositorios

Composición:

Clorhidrato de 1-(3-carboximetil-  
amido-4-hidroxigenil)-2-[1,1-di-  
metil-3-(3-metilbencimidazolidin-  
-2-on-1-il)-propilamino]-etanol

10 partes en peso

16018

- 1 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.

Cápsulas:

Composición:

- 10 Clorhidrato de 1-(3-carboximetil-amido-4-hidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinol-2-on-1-il)-propilamino]-etanol 200 partes en peso  
 Lactosa 440 partes en peso  
 Fécula de maíz 360 partes en peso

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

Tabletas:

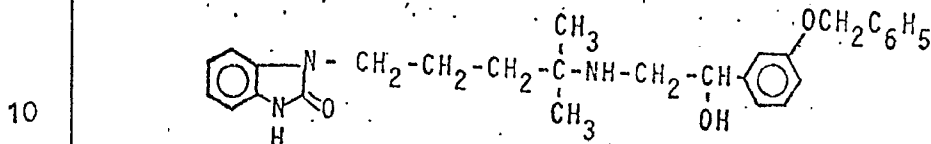
20 Composición:

- 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

1 -Acido esteárico 6 partes en peso  
 Glucosa 584 partes en peso

Los componentes son transformados en tabletas de 600 mg de peso y éstas son utilizadas por ejemplo como  
 5 agentes broncolíticos.

Ejemplo



9,1 g de meta-benciloxi-*W*-bromoacetofenona son mezclados en 75 ml de etanol a -5°C con 1,2 g de borohidru  
 ro de sodio y son agitados durante media hora. La solución  
 15 es mezclada con algo de ácido bromhídrico, el etanol es se-  
 parado por destilación bajo presión reducida y el residuo  
 es recogido en acetato de etilo. La solución es agitada fren  
 te a solución de bicarbonato de sodio y agua, y después del  
 secado es concentrado en vacío. El residuo es recogido en  
 20 45 ml de dimetilformamida, mezclado con 6,57 g de 1-(4-ami-  
 no-4,4-dimetil-butyl)-bencimidazolidinona-(2) y 6,65 g de  
 carbonato de sodio, y es agitado durante 6 horas a 105°C.  
 Después del tratamiento, el producto antes mencionado es  
 aislado como succinato (58% de rendimiento). El punto de fu  
 25 sión es de 94°C.

16018

De modo correspondiente al Ejemplo se pueden obtener los compuestos de la Tabla.

Tabla

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
1		89		p-Amino-benzoato	161
2		92		Maleato	134
3		92		Maleato	209
4		93		Succinato	168

16018

25

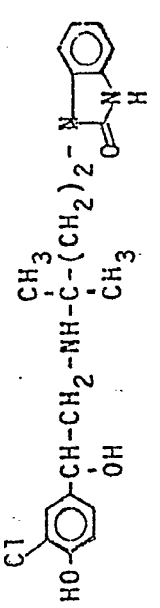
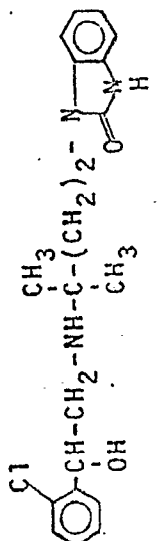
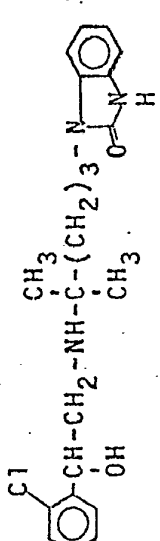
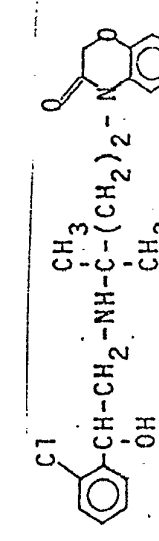
20

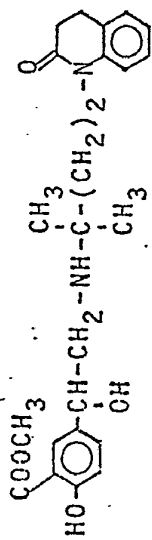
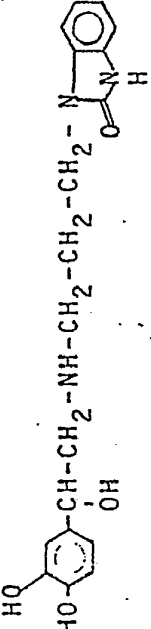
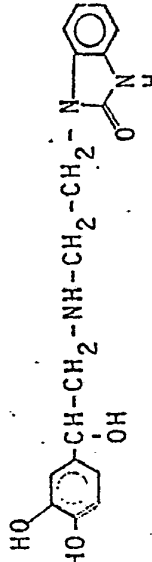
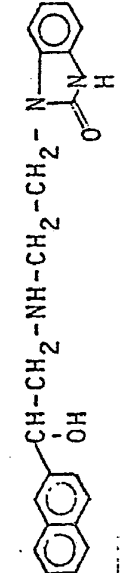
15

10

5

1

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
5		90		Maleato	168
6		96		Maleato	210
7		93		Clorhidrato	239
8		94		p-Aminobenzoato	159

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal.	Punto de fusión de la sal (°C)
9		88		Clorhidrato	170
10		89		Succinato	204
11		78		Ciclama	176
12		93	170	Metansulfonato	185

1  
5  
10  
15  
20  
25  
16018

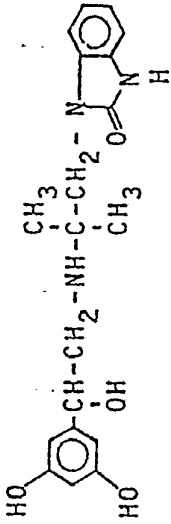
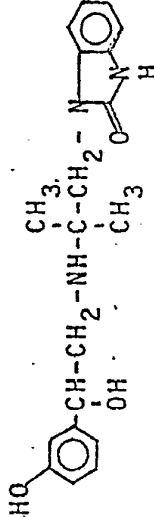
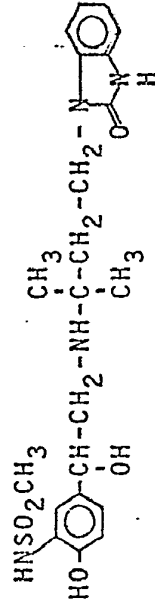
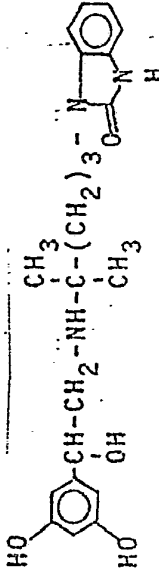
Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
13		90		Maleato	138
14		94		Maleato • H <sub>2</sub> O	180
15		85		Maleato	157
16		92		Maleato	180

15 20 25

5

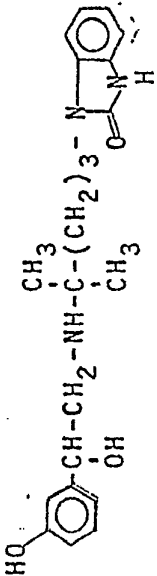
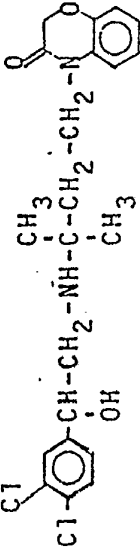
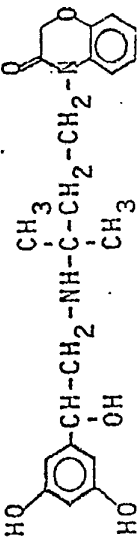
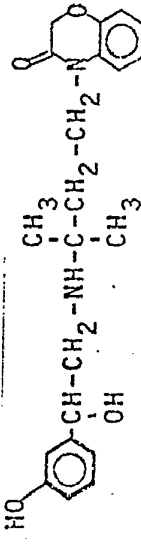
10

1

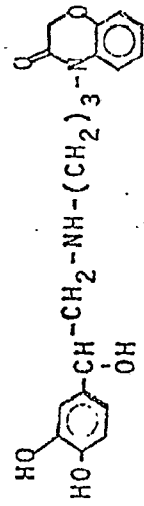
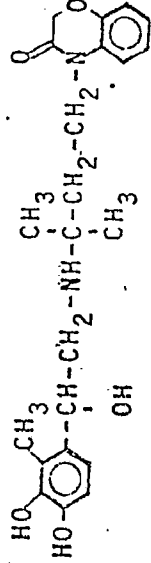
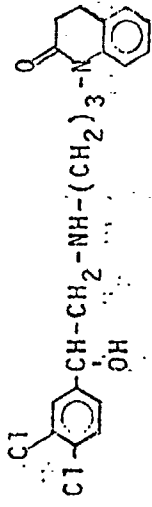
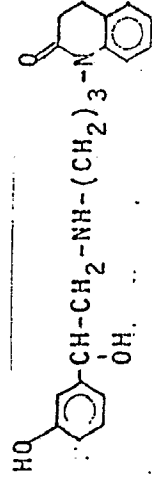
Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
17		90		Clorhi- drato •2H <sub>2</sub> O	275
18		94		Clorhi- drato	265
19		93		Clorhi- drato	177
20		89		Succing- to	215

16018

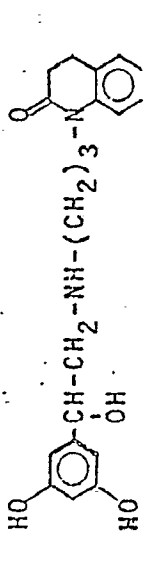
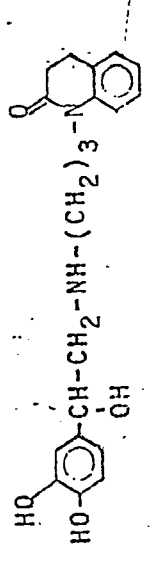
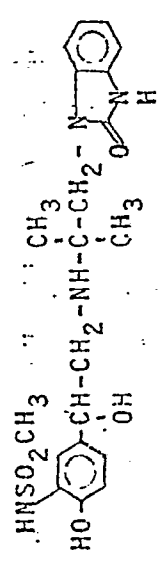
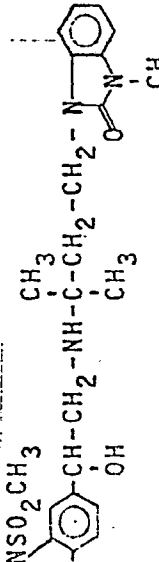
1  
5  
10  
15  
20  
25

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
21		92		Succinato • H <sub>2</sub> O	128
22		94		p-Aminobenzoato	166
23		91		Succinato	169 - 71
24		90		p-Aminobenzoato	193



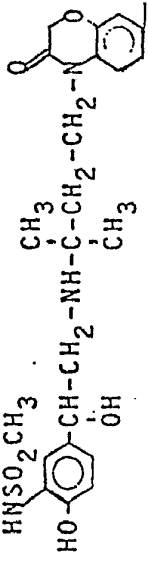
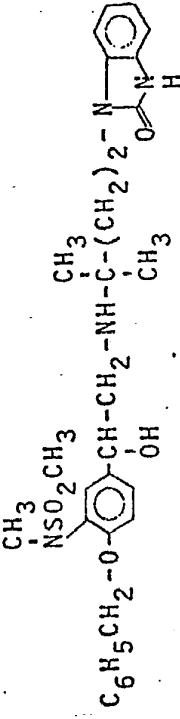
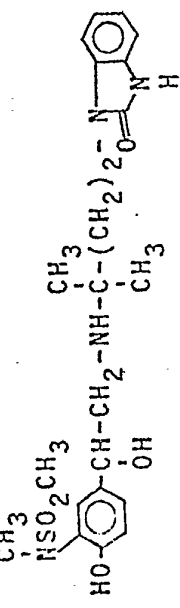
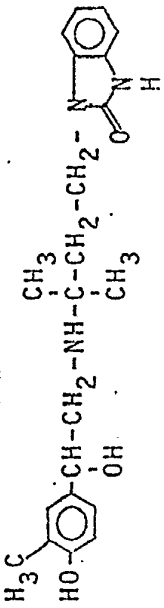
Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
29	 <chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(O)CNCC2=OCC3=CC=CC=C23</chem>	89		Succina- to	189
30	 <chem>CC(C)C(O)CNCC2=OCC3=CC=C(C=C3)C(O)C(O)</chem>	90		Formia- to. 1/2 CH <sub>3</sub> CN	159
31	 <chem>Oc1cc(Cl)c(Cl)cc1C(O)CNCC2=OCC3=CC=CC=C23</chem>	93	95	Clorhi- drato	185
32	 <chem>Oc1cccc(c1)C(O)CNCC2=OCC3=CC=CC=C23</chem>	94		Clorhi- drato	198

1  
5  
10  
15  
20  
25  
16018

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
33	 <chem>Oc1cc(O)ccc1C(O)CNCCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	93		p-Aminobenzoato	199
34	 <chem>Oc1cc(O)ccc1C(O)CNCCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	90		Clorhidrato	175
35	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1c(O)ccc(O)c1C(O)CNCCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	91	206	Clorhidrato	169
36	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1c(O)ccc(O)c1C(O)CNCCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	94	200	Clorhidrato	201

16018

25 20 15 10 5 1

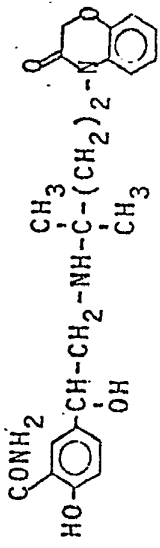
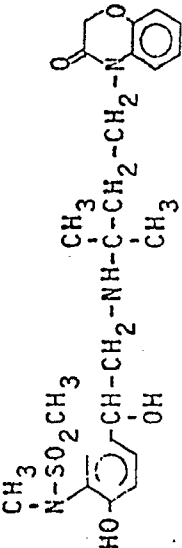
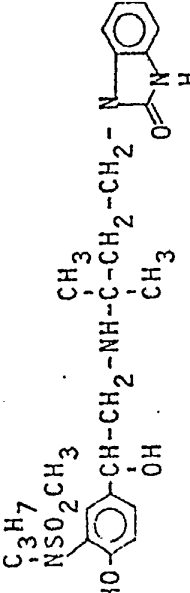
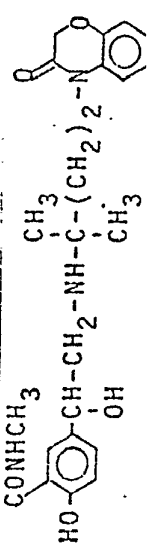
Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
37	 $\text{HNSO}_2\text{CH}_3$ $\text{HO}$ $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{H}$ $\text{OH}$ $\text{CH}_3$	85	198	Clorhi- drato	157
38	 $\text{CH}_3$ $\text{NSO}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{H}$ $\text{OH}$ $\text{CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O}$	92		Succina- to	198
39	 $\text{CH}_3$ $\text{NSO}_2\text{CH}_3$ $\text{HO}$ $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{H}$ $\text{OH}$ $\text{CH}_3$	89		Maleato ácido	202
40	 $\text{H}_3\text{C}$ $\text{HO}$ $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{H}$ $\text{OH}$ $\text{CH}_3$	97		Maleato ácido	180

16018

1  
5  
10  
15  
20  
25

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
41		92		Maleato ácido	168
42		89		Clorhidrato	230
43		94		Clorhidrato	252
44		90		Succinato	173

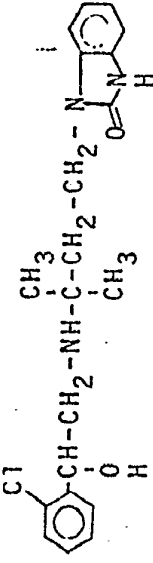
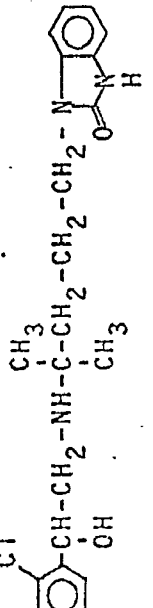
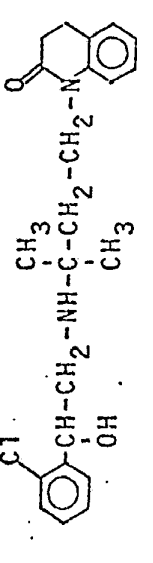
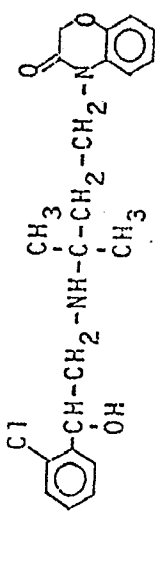
16018

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
45		91	198	Clorhidrato	235
46		84		Succinato	212
47		89		Succinato	218
48		94	180	Clorhidrato	190

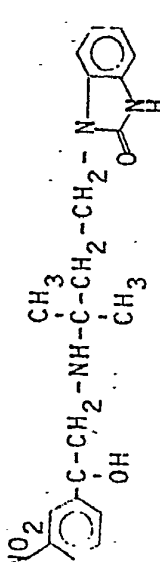
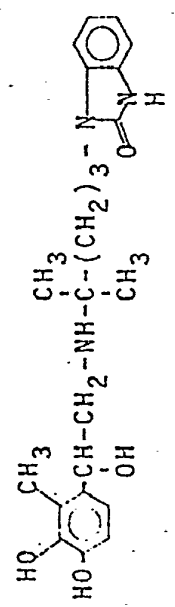
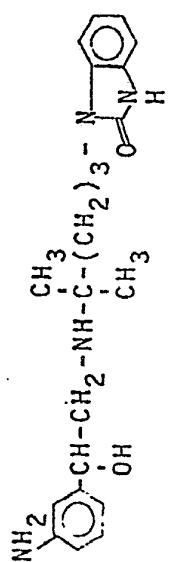
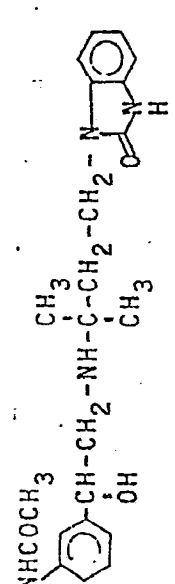
25  
16018

1  
5  
10  
15  
20

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
49		88		Formiato	214
50		92	190	Clorhidrato	225
51		87		Clorhidrato	170
52		90	193	Clorhidrato	196

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
53	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(O)CNC(C)C2=CN3C=CC=C3N2</chem>	96		Maleato	210
54	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(O)CNC(C)C2=CN3C=CC=C3N2</chem>	96		Clorhi- drato	239
55	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(O)CNC(C)C2=CN3C=CC=C3N2</chem>	93		p-Amino- benzoa- to	152,5
56	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(O)CNC(C)C2=CN3C=CC=C3N2</chem>	90		p-Amino- benzoa- to	159

1  
5  
10  
15  
20  
25

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
57	 <chem>CN1C(=O)N(C1)C(=O)c2ccc(cc2)C(O)(C)CC</chem>	67	163	Clorhi- drato	148
58	 <chem>CN1C(=O)N(C1)C(=O)c2cc(O)c(O)c2C(O)(C)CC</chem>	81		p-Amino- benzoa- to	190
59	 <chem>CN1C(=O)N(C1)C(=O)c2ccc(N)cc2C(O)(C)CC</chem>	79		Clorhi- drato	262
60	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(NC1=O)cc1C(O)(C)CC</chem>	84		Maleato	202

1  
5  
10  
15  
20  
25  
16018

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
61	$  \begin{array}{c}  \text{NHCONH}_2 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_4 \\    \\  \text{CH}-\text{CH}_2 \\    \quad   \\  \text{OH} \quad   \\  \quad \quad \text{NH}-\text{C}-\text{(CH}_2\text{)}_3-\text{N} \\  \quad \quad   \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $	88		Maleato	202
62	$  \begin{array}{c}  \text{HO} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) \\    \\  \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{N} \\    \quad   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\  \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_4  \end{array}  $	85	180	Succinato	203
63	$  \begin{array}{c}  \text{HO} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) \\    \\  \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\    \quad   \quad   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\  \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_4  \end{array}  $	88		p-Aminobenzoato	196
64	$  \begin{array}{c}  \text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) \\    \\  \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\    \quad   \quad   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\  \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_4  \end{array}  $	90	180	Clorhidrato	193

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
65		72		Clorhi- drato	212
66		69		Clorhi- drato	182
67		76		Clorhi- drato	221
68		82	113	Clorhi- drato : H2O	80 - 82

16018

25

20

15

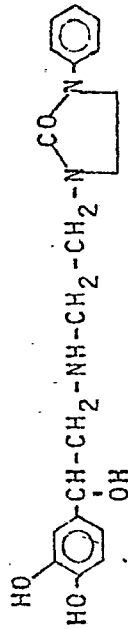
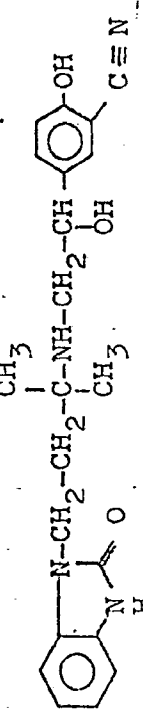
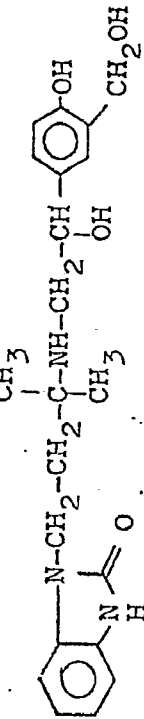
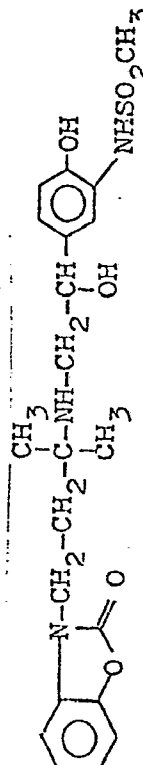
10

5

1

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
69		79		Formiato	138
70		72		Metansulfonato • H <sub>2</sub> O	120
71		76		Clorhidrato	252
72		81		Sulfato	192

1  
5  
10  
15  
20  
25  
16018

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
73		72		Clorhi- drato	209
74				Clorhi- drato x H <sub>2</sub> O	173-176
75		83		Clorhi- drato	amorfa
76		78	156	Clorhi- drato	188

16018

25

20

15

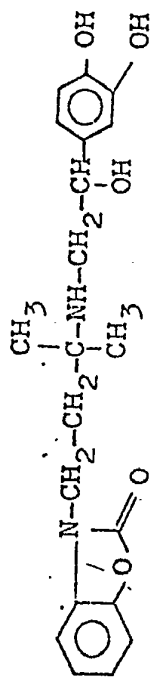
Rendi-  
mientoPunto de fu-  
sión de la  
base (°C)

Sal

Punto de fu-  
sión de la  
sal (°C)

Nº

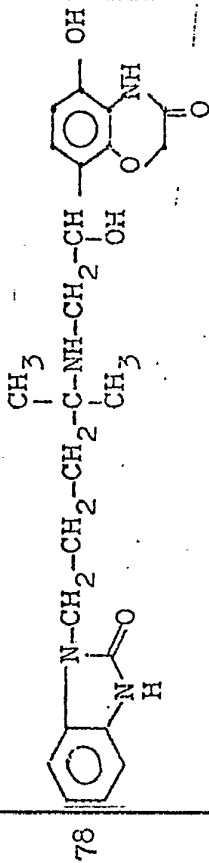
Fórmula



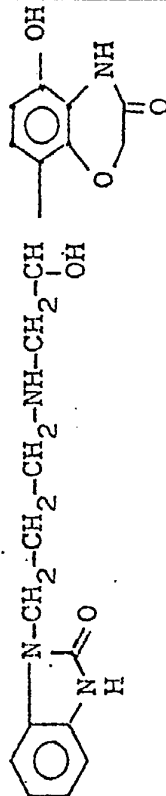
176

Maleato

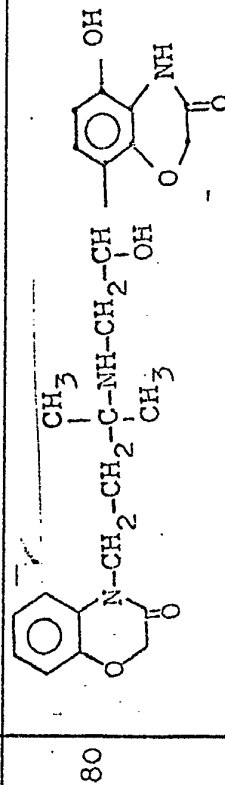
86

Desc.  
> 230Clorhi-  
drato

62

Desc.  
> 230Metan-  
sulfo-  
nato

57

Desc.  
> 220Clorhi-  
drato

67

1

5

10

1  
5  
10  
15  
20  
25  
16018

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
81		58		Sulfato	Desc. > 240
82		71		Clorhidrato	Desc. > 230
83		52		Clorhidrato	Desc. > 230
84		67		Clorhidrato	Desc. > 220

16018

25

20

15

10

5

1

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
85		82		Metansulfonato	Desc. >240
86		54		Clorhidrato	Desc. >230
87		61		Clorhidrato	Desc. >240
88		69		Clorhidrato	Desc. >220

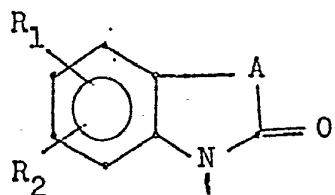
## - REIVINDICACIONES -

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:

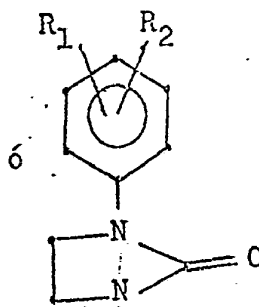
1ª.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohólicos de la fórmula



en la que Q representa uno de los radicales



(IIa)

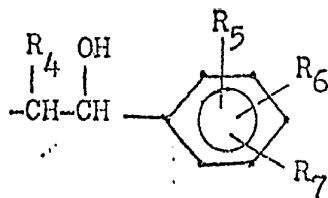


(IIb),

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que también pueden ser iguales, significan hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o conjuntamente también metilendioxi o etilendioxi, R<sub>1</sub> representa

1 -también amino; A representa un radical bivalente  $\text{NR}_3$  (con  $\text{R}_3$  igual a hidrógeno o alcoholo),  $\text{CCH}_2$  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; R representa el grupo

5

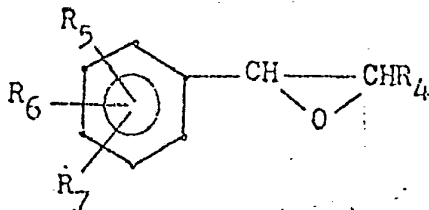


10  $\text{R}_4$  significa oxígeno, metilo o etilo;  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$ , que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholo, alcoxi, nitro, nitrilo,  $\text{CONHR}_3$ ,  $\text{CONHOH}$ ,  $\text{COOR}_3$ ,  $\text{R}_8\text{O}$ , metilsulfonilmetilo, y además  $\text{NR}_3\text{R}_9$ , caso de que uno o dos de los sustituyentes  $\text{R}_5$  hasta  $\text{R}_7$  no representen halógeno o trifluorometilo;  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  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  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ ;  $\text{R}_8$  representa hidrógeno, acilo, alcoholo, aralcoholo; y  $\text{R}_9$  representa hidrógeno, acilo inferior, metansulfonilo, carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcoxycarbonilo, eventualmente en forma de racematos o antípodos ópticos individuales, y las correspondientes sales, caracterizado porque se hace reaccionar un epóxido de la fórmula

25

16018

1



(VI)

5

con una amina de la fórmula IV en presencia de un agente fijador de ácidos; y porque los compuestos obtenidos, si son racematos, son desdoblados, en caso deseado, en antípodas ópticos, bases obtenidas en primer término son transformadas eventualmente en sales; y sales obtenidas en primer término son transformadas en bases o sales de otros ácidos.

10

2a.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohólicos.

15

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

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 03.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,

D N M 25

16018  
(MLF)