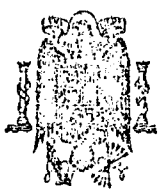


MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

NUMERO	469.020
FECHA DE PRESENTACION	21-4-1978

A1

### PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 27 20 915.0 P 27 20 968.3	(32) FECHA 10-5-1977 10-5-1977	(33) PAIS R.F.A. "
--	--------------------------------------	--------------------------

(40) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	(60) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(70) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ACIL-2-HIDROXI-1,3-DIAMINOPROPANOS"

(71) SOLICITANTE (S)

KALI-CHEMIE PHARMA GMBH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Hans Liepmann, Dr. Rolf Hüschems, Dr. Wolfgang Milkowski, Dr. Horst Zeugner, Dr. Henning Heinemann, Dr. Klaus-Ullrich Wolf, Dr. Insa Hell y Dr. med. Reinhard Hempel

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.609)

POOR QUALITY

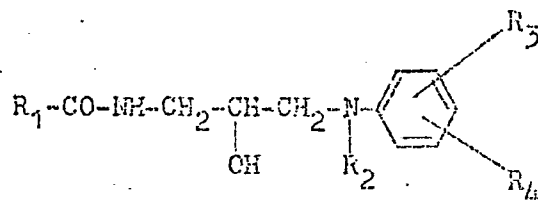
1 La invención se refiere a nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos, a sus sales farmacológicamente compatibles, a un procedimiento para su preparación así como a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como sustancia activa.

5 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos han sido descritos hasta ahora en las DT-OS 2 221 558 y 2 314 993 y constituyen allí valiosos productos intermedios para la preparación de derivados de benzodiazepina y de benzodiazocina, que influyen sobre el sistema nervioso central y en virtud de sus propiedades pueden servir como tranquilizantes, sedantes o anticonvulsivos. No ha sido descrito un efecto farmacológico independiente para estos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos.

10 A la presente invención le incumbe la misión de crear nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos con propiedades farmacológicas y terapéuticas valiosas.

15 Sorprendentemente se ha hallado pues que los nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos poseen un efecto terapéutico sobre las úlceras, sin que existan influencias sobre la secreción gástrica y sobre el sistema nervioso central.

20 Los nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos poseen la fórmula general I



30

01068

1 - en que  $R_1$  representa un radical alcoholo, de cadena recta  
o ramificada, con 1 a 20 átomos de carbono, un radical al-  
2 quenilo de cadena recta o ramificada con 2 a 7 átomos de  
carbono, un radical 1,3-pentadien-1-ilo, un radical ciclo  
3 alcoholo o cicloalcoholmetileno cada vez con 3 a 7 átomos  
5 de carbono en el anillo, los cuales están sustituidos even-  
tualmentemente con un grupo metilo, un radical cicloalqueno o  
cicloalquemetileno cada vez con 5 a 7 átomos de carbono  
en el anillo, los cuales están sustituidos eventualmente  
10 con un grupo metilo, un radical adamantilo o un radical  
adamantilmetileno, un radical fenilmetileno, feniletenile-  
no, 3,4-dimetoxi-fenilmetileno, 3,4-dimetoxifeniletenile-  
no, dimetoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendio-  
xifenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo ó 2-trifluorome-  
15 tilfenilo, un radical 2-, 3- ó 4-piridilo o un radical 2-  
-furilo,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo  
de cadena recta o ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono,  
o un radical metoxietilo,  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser iguales ó di-  
20 ferentes, y representan hidrógeno, halógeno, o radicales  
alcoholo  $C_1-O_3$  o alcoxi  $C_1-O_3$ , con excepción de los com-  
puestos, en los que  $R_1$  es 3,4-dimetoxifenilo, 2-trifluoro-  
21 metilfenilo o 2-furilo,  $R_2$  es metilo,  $R_3$  es un átomo de  
hidrógeno y  $R_4$  es 4-cloro, o bien  $R_1$  es 3,4-dimetoxifenilo,  
 $R_2$  es metilo,  $R_3$  y  $R_4$  juntamente 3,4-dimetoxi, o bien  $R_1$   
22 es 2-fluorofenilo,  $R_2$  es metilo o etilo,  $R_3$  es un átomo  
de hidrógeno y  $R_4$  es 4-cloro, o bien  $R_1$  es 2-fluorofenilo,  
25  $R_2$  es metilo,  $R_3$  y  $R_4$  son, cada uno, un átomo de hidrógeno  
así como sus compuestos por adición de ácido.

Como radicales alcoholo para  $R_1$ , de cadenas rec-  
30 tas o ramificadas, entran en consideración por ejemplo:

1 metilo, etilo, propilo, isapropilo, butilo, 2-butilo, 2-  
-metilpropilo, butilo terciario, pentilo, 2-pentilo, 2-  
-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-pentilo, 1,1-dimetilpropi-  
lo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1,1-dimetilbu-  
tilo, heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, octilo,  
5 3,4,4-trimetilpentilo, 1-metil-1-etilpentilo, nonilo, deci-  
lo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadeci-  
lo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eico-  
silo. Se prefieren los radicales alcohilo con 4 a 8 átomos  
de carbono.

10 Radicales alqueno adecuados son, por ejemplo,  
vinilo, 1-propen-1-ilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 2,2-dimetil-  
vinilo, 1,2-dimetilvinilo, 1-penten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo,  
4-hexen-1-ilo, 1-hepten-1-ilo, 5-hepten-1-ilo; el radical  
alcohilo preferido con 5 átomos de carbono puede contener  
15 también 2 dobles enlaces, como radical 1,3-pentadien-1-  
-ilo.

Como radicales cicloalcohilo. los cuales pueden  
estar eventualmente unidos con el grupo carboxamido a tra-  
vés de un grupo metileno, son adecuados, por ejemplo, ci-  
clopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclo-  
20 heptilo. Estos radicales cicloalcohilo o cicloalcoholmeti-  
leno pueden estar sustituidos con un grupo metilo. Para  
ello; entran en consideración, por ejemplo: 1-metilciclo-  
pentilo, 1-metilciclohexilo, 1-metilcicloheptilo. Para ra-  
25 dicales cicloalqueno o cicloalquenilmetileno insaturados  
una vez entran en consideración por ejemplo: 1-ciclopenten-  
-1-ilo, (1-ciclopenten-1-il)-metileno, (2-ciclopenten-1-  
-il)metileno, 1-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo,  
30 (1-ciclohexen-1-il)-metileno, (3-ciclohexen-1-il)-metileno,

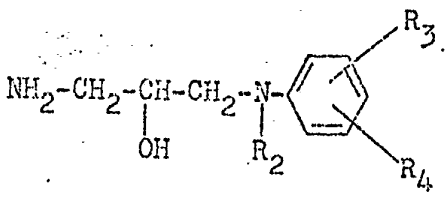
1 4-ciclohepten-1-ilo.

R<sub>2</sub> tiene preferentemente el significado de hidrógeno o metilo, pero puede tener también el significado de etilo, propilo, isopropilo o metoxietilo.

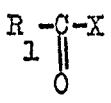
5 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes, pudiendo tener el significado de hidrógeno, halógeno, preferentemente de flúor o cloro, pero también de bromo o yodo, de alcoholilo, especialmente de metilo, pero también de etilo, propilo o isopropilo, o de alcoxi, preferentemente de metoxi, pero también de etoxi, propoxi o isopropoxi. Se prefiere la monosustitución en posición 4 con flúor o con cloro.

10 Objeto de la invención son además modos de procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I.

15 Los nuevos compuestos se obtienen llevando a reacción, a presión normal o a presión elevada, un 2-hidroxi-1,3-diaminopropano de la fórmula general II



20 teniendo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> los significados mencionados anteriormente, con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula general III



25 30 teniendo R<sub>1</sub> el significado mencionado anteriormente y siendo X halógeno, un grupo alcoxi de bajo peso molecular o

1 -O-CO-Y, en que Y significa  $R_1$  o un grupo alcoxi de bajo peso molecular, en un disolvente inerte a temperaturas comprendidas entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

5 Preferentemente la reacción se realiza en presencia de un reactivo fijador de ácidos, tal como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina o piridina. Utilizadas en exceso, las aminas terciarias pueden servir adicionalmente como disolventes inertes. Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno o clorobenceno.

15 Caso de emplearse un compuesto III, en el que X tiene el significado de un grupo alcoxi de bajo peso molecular, la reacción se realiza convenientemente en un recipiente cerrado, pudiendo servir también como disolvente un éster utilizado en exceso. La reacción puede favorecerse mediante adición de un alcoholato metálico como catalizador, tal como por ejemplo isopropilato de aluminio.

20 Los compuestos de la fórmula I obtenidos según este procedimiento, en los que  $R_2$  tiene el significado de hidrógeno, pueden transformarse mediante alcoholación posterior, de manera conocida en sí, en los correspondientes compuestos N-alcohólicos. Esto se realiza por ejemplo según  
25 los procedimientos conocidos a partir de la bibliografía, de la aminación de carbonilo reductora, tal como la reacción de Leuckart-Wallach o de Eschweiler-Clarke (véase H.Krauch, W.Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie (1976) páginas 126 y 131) o mediante alcoholación con sulfatos de  
30

1 dialcohilo (véase Houben-Weyl, XI/1 (1957), páginas 207 y siguientes).

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden prepararse de la manera descrita por M. Chadwick y otros en J. Med. Chem. 9 página 874 (1966).

5 Los compuestos obtenidos de la fórmula general I pueden transformarse si se desea, mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos según métodos conocidos en sí, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Como ácidos se han manifestado como idóneos por ejemplo ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, 10 ácido maleico, ácido ciclohexilaminosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido clorhídrico o ácido ortofosfórico.

Mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos 15 nicos pueden transformarse de manera conocida en sí las bases libres obtenidas de la fórmula general I en las deseadas sales por adición de ácidos. A partir de las sales por adición de ácidos obtenidas pueden aislarse las bases libres.

20 Los nuevos compuestos y sus sales tienen propiedades terapéuticas valiosas, especialmente manifiestan un marcado efecto inhibitor de úlceras. Es sabido que la etiología de la ulceropatía es de naturaleza muy compleja. Dado que con los medicamentos usuales hasta ahora sólo se in 25 fluye en cada caso sobre aspectos parciales de este proceso de polifacético, sólo se han podido conseguir también resultados limitados (véase Blum, Schweiz. Med. Wochenschrift, 106 (1976), página 1457).

30 Según Demling (L. Demling, Klin. Gastroenterologie

1 I, (1973), página 202) en el caso de la ulceración gástrica e intestinal está perturbado el equilibrio de los factores agresivos y defensivos que actúan sobre la mucosa. Por esta razón una terapia debe estar orientada a restablecer este equilibrio.

5 Los esfuerzos terapéuticos hasta ahora realizados aspiraban a una reducción de los factores agresivos (ácido clorhídrico, pepsina).

10 Los agentes anticolinérgicos, tales como por ejemplo atropina, no se han impuesto en la ulceroterapia sobre todo debido a sus efectos secundarios que aparecen ya con dosificación pequeña. Los antiácidos no tienen ningún efecto favorecedor de la curación. Su valor terapéutico se limita a la componente analgésica, que se discute, según recientes investigaciones, en el caso de la úlcera del duodeno (véase Blum en el pasaje citado). Los derivados del ácido glicirretínico han de poseer un efecto ulceroterapéutico. Efectos secundarios agravantes, tales como efectos similares a la aldosterona con pérdida de potasio, retención de sodio y de agua, limitan sin embargo la posibilidad de una utilización amplia. Los psicofármacos no han podido imponerse en la ulceroterapia por falta de efecto. Sus efectos sobre el sistema nervioso central, tales como sedación e influencia sobre la movilidad, son además indeseados en la terapia ambulante.

25 Los presentes nuevos compuestos poseen en cambio un marcado efecto directo inhibitor de la úlcera con buena amplitud terapéutica, sin que se influya sobre la secreción gástrica. Así se llega a un restablecimiento del equilibrio fisiológico en la mucosa, perturbado por la afección.

1 Descripción de los métodos de investigación farmacológicos

1. Toxicidad aguda

5 La toxicidad aguda de 7 días se determina después de administración única por vía oral al ratón NMRI blanco en ayunas. El cálculo de los valores DL se efectúa por medio de elaboración electrónica de datos mediante un análisis de Probit (L.Cavalli-Sforza, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, páginas 153 y siguientes).

10

2. Ensayo de la úlcera de la rata provocada por indometacina

15 (Disposición de ensayo modificada según U.Jahn y R.W.Adrian, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 19, (1969), página 36).

20 La sustancia de ensayo se administra por vía oral por lo menos a 6 ratas machos de 170 a 220 g de peso corporal en un volumen de 0,5 ml de medio de suspensión/100 g de peso de animal. Los animales del grupo testigo reciben el volumen correspondiente del medio de suspensión. Una hora después de la administración se administra a las ratas 20 mg/kg de indometacina por vía oral en 0,5 ml de medio de suspensión/100 g de peso de animal para la generación de la úlcera. Los animales se sacrifican 24 horas después de la administración de indometacina.

25

30 La evaluación se efectúa modificada según O. Münchow, (*Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 4, (1954) páginas 341 a 344). Se calculan el valor medio y la desviación tí

1 - pica de los índices de úlcera y a continuación se determina el efecto inhibitor de la sustancia de ensayo y normalizada en porcentaje frente al testigo.

5 3. Efecto sobre la secreción gástrica de la rata narcotizada (medición de pH).

10 Para la investigación del efecto de la sustancia sobre la secreción gástrica se utiliza la disposición de ensayo modificada según M.N. Ghosh y H.O.Schild (Brit. J.Pharmacol. 13, (1958) página 54). La investigación se realiza en ratas machos narcotizadas (narcosis con uretano) con un peso de 200 a 230 g. Para esto los estómagos de las ratas se perfunden por medio de un catéter cardíaco y pilórico con 1 ml/minuto de una solución de hidróxido de sodio n/4000. Los valores de pH del producto perfundido, que abandona el estómago a través del catéter pilórico, se miden con cadenas de medición de una varilla y se registran continuamente.

20 Para la determinación del valor testigo, después de un tiempo de precedencia de 20 minutos, se efectúa una administración por vía intraperitoneal de 10 mg/kg de acetilcolina. El valor testigo se establece igual a 100. Después de volver a alcanzar la base de partida la sustancia de ensayo se administra por vía intraduodenal.

25 Para la evaluación se determina la integral de superficie numéricamente con ayuda de la regla de Simpson. La inhibición de secreción resulta de la diferencia entre las superficies antes y después de la administración de la sustancia. Por ejemplo, se investigaron los siguientes nue

1 vos compuestos según los métodos descritos:

1.  $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(2-clorofenil)-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano
2.  $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-  
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
- 5 3.  $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-diclorofenil)-  
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
4.  $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -propil- $N_2$ (4-clorofenil)-  
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
5.  $N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-diclorofenil)-  
10 -2-hidroxi-1,3-diaminopropano
6.  $N_1$ -furoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano
7.  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -propil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano
- 15 8.  $N_1$ -fenacetil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-  
-diaminopropano
9.  $N_1$ -cinamoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-  
-diaminopropano
10.  $N_1$ -(3,4-dimetoxicinamoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-  
20 -2-hidroxi-1,3-diaminopropano
11.  $N_1$ -picolinoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano
12.  $N_1$ -furoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano
- 25 13.  $N_1$ -furoil- $N_2$ -metoxietil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano.

Como sustancias normalizadas sirvieron:

- A) sulfato de atropina
- 30 B) Sucus liquiritiae

1

La tabla I siguiente contiene los valores hallados. A partir de ellos se deduce inequívocamente que las sustancias según la invención, al faltar una inhibición de la secreción gástrica, tienen un buen efecto contra las úlceras.

5

10

15

20

25

30

01068

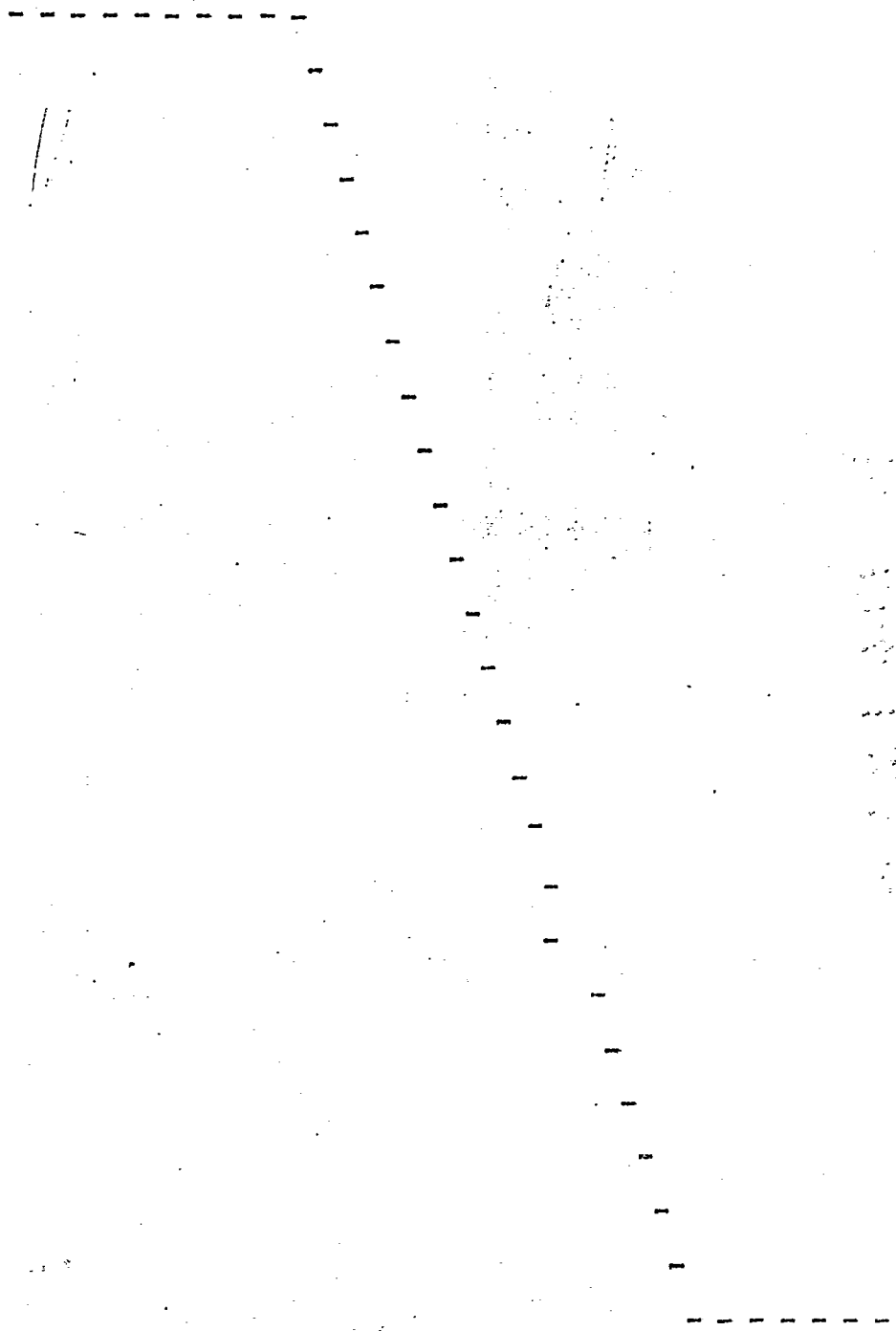


Tabla I

Nº.	DL <sub>50</sub> por vía oral (mg/kg)	Úlcera provocada con indometacina		Inhibición de secreción gástrica	
		Dosis por vía oral (mg/kg)	% de inhibición	Dosis por vía oral (mg/kg)	% de inhibición
1	> 6700	75	33	300	0
2	> 6810	75	32	300	0
3	> 6810	75	38	300	0
4	> 6810	75	34	300	0
5	> 1470	75	33	300	0
6	> 1470	75	31	300	0
7	> 1470	150	34	300	0
8	3860	75	26	300	0
9	> 6810	68	32	300	0
10	> 6810	75	32	300	0
11	3300	68	71	300	0
12	> 1470	75	29	300	0
13 A	> 1470 721	75 12	35 26	300 0,5 por vía intraperitoneal*	0 100
B	> 10000	150	13	300	0

1 x) La atropina manifiesta ya en dosificación pequeña una inhibición intensa de la secreción gástrica, pero en este caso no tiene ningún efecto suficiente sobre la úlcera gástrica; una dosis superior no está indicada debido a los conocidos efectos secundarios.

5 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales pueden incorporarse de manera conocida en sí en las formas de preparación farmacéuticas usuales, por ejemplo en soluciones, supositorios, tabletas, cápsulas o grageas. La dosis individual asciende, para adultos en caso de administración por vía oral, a 50 hasta 150 mg y la dosis diaria a 100 hasta 450 mg.

Los ejemplos siguientes sirven para la explicación de la invención.

15 Ejemplo 1

A una solución de 36,0 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano y 22 g de trietilamina en 400 ml de cloroformo se añaden gota a gota a temperatura ambiente con agitación 40,0 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo en 50 ml de cloroformo. La solución de reacción se mezcla después de 16 horas con agua, a continuación se lava con agua la fase orgánica separada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo oleoso obtenido después de filtración y concentración por evaporación en vacío del disolvente se cristaliza en acetona/éter de petróleo. Se obtienen 56,5 g de N<sub>1</sub>-(3,4-dimetoxibenzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 141 a 143°C.

1 Ejemplo 2

Como modificación de las condiciones de reacción del ejemplo 1 se agitan 5 g de cloruro de dimetoxibenzoilo en 100 ml de dioxano con 4,5 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano y 4 g de carbonato de potasio durante 12 horas. La solución filtrada se elimina en vacío y el residuo remanente se calienta en 50 ml de metanol con 15 ml de solución de hidróxido de sodio al 10% durante 1 hora a 60°C. El disolvente se elimina en vacío y la sustancia se aísla a partir de cloroformo, tal como está descrito en el ejemplo 1. A partir de acetona/éter se obtienen 5,8 g de N<sub>1</sub>-(3,4-dimetoxibenzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano cristalino con punto de fusión de 141 a 142°C.

15

Ejemplo 3

Como modificación de las condiciones de reacción del ejemplo 1 se disuelven 10,2 g de ácido varátrico en 300 ml de cloroformo y 6,2 g de trietilamina y se mezclan a 0 hasta 5°C con 6,7 g de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 30 minutos se enfría a -10°C y se añade una solución de 10,1 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en 150 ml de cloroformo. Se hace subir nuevamente la temperatura a 0 hasta 5°C. Después de 2 horas se trata la solución, tal como está descrito en el ejemplo 1. Mediante cristalización del aceite bruto aislado se obtienen 12,9 g de N<sub>1</sub>-(3,4-dimetoxibenzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 141 a 143°C.

30

1 Ejemplo 4

Conforme a las condiciones de reacción de los ejemplos 1 a 3 pueden prepararse a partir de los correspondientes  $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos y de los correspondientes derivados de ácido dimetoxibenzoico, de ácido 3,4-metilendioxiibenzoico o de ácido 3,4-etilendioxiibenzoico los 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos expuestos en la tabla 1.

10 Tabla 1Punto de fusión  
°C

15	$N_1$ -(2,3-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	96-97
20	$N_1$ -(2,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	132-134
25	$N_1$ -(3,5-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	128-130
30	$N_1$ -(2,6-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	140-142
01068	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -fenil-2- -hidroxi-1,3-diaminopropano	aceite
	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(2-clorofe nil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	114-116
	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(4-clorofe nil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	168-170

		Punto de fusión °C
1	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(4-fluoro fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	aceite
5	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(4-bromo- fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	166-168
	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(4-metoxi fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	125-127
	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(2-metil- fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	122-125
10	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(3-metil- fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	96-100
	Clorhidrato de $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- - $N_2$ -(3-cloro-3-metilfenil)-2-hidroxi- -1,3-diaminopropano	158-163
15	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -(2,6-dime- tilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	99-101
	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(3-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	155-159
20	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino- propano	103-105
	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	132-134
25	$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diamino propano	104-108

1	Punto de fusión °C
$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-1,3-dia- minopropano	107-108
5 $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ - -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-dia- minopropano	138-142
$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -etil- $N_2$ - -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	142-145
10 $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -propil- - $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-dia- minopropano	126-128
$N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)- $N_2$ -isopropil- - $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	103-104
15 $N_1$ -(3,4-metilendioxibenzoil)- $N_2$ -(4-clo- rofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	158-160
$N_1$ -(3,4-metilendioxibenzoil)- $N_2$ -metil- - $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diami- nopropano	140-143
20 $N_1$ -(3,4-etilendioxibenzoil)- $N_2$ -metil- - $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-dia- minopropano	186-187

Ejemplo 5

25

Conforme al ejemplo 1 39,6 g de  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-  
-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en 35,0 ml de  
cloroformo con adición de 23,0 g de trietilamina se hacen  
reaccionar durante 14 horas con 33,0 g de cloruro de 2-

30

01068

1 -fluorobenzóilo. Después de correspondiente tratamiento se obtienen 44,1 g de  $N_1$ -(2-fluorobenzóilo)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma cristalina, a partir de tolueno, con punto de fusión de 95 a 96°C.

5

### Ejemplo 6

3,6 g de  $N_1$ -metil- $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se calientan a reflujo durante 6 horas con 4,0 g de cloruro de 2-fluorobenzóilo en 100 ml de benceno. A 10 continuación, después de adición de 20 ml de solución de hidróxido de sodio acuoso al 10%, se mezcla bien durante 1,5 horas a aproximadamente 60°C. Se separa en las fases y se trata la fase orgánica, tal como está descrito en el ejemplo 1. Después de cromatografía sobre óxido de aluminio 15 de la etapa de actividad I con cloroformo/tolueno se obtienen 3,8 g de  $N_1$ -(2-fluorobenzóilo)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, cristalizado en isopropanol/ciclohexano, con punto de fusión de 91 a 92°C.

20

### Ejemplo 7

Conforme a los ejemplos 5 y 6, a partir de los correspondientes  $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos y de los correspondientes derivados de los ácidos 2-fluoro-, 25 4-fluoro- o 2-trifluormetil-benzoicos se preparan los 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos expuestos en la tabla 2.

30

1

## Tabla 2

Punto de fusión  
°C

	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	aceite
5	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -(2-cloro fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	79-81
	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -(4-cloro fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	156-157
10	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	151-152
	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -(2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	90-94
15	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -(3-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	74-76
	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	81-83
20	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	96-97
	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	100
25	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -etil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	84-85
	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -propil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	63-64
30	$N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -isopropil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	101-102

01068



1 trietilamina y se mezclan a 0 hasta 5°C con 11,9 g de éster  
 etílico de ácido clorofórmico. Después de 30 minutos se en-  
 fría a -10°C y se añade una solución de 25,9 g de N<sub>1</sub>-metil-  
 -N<sub>2</sub>-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en 200 ml  
 de cloroformo. A continuación se hace subir nuevamente la  
 5 temperatura a 0 hasta 5°C. Después de 2 horas de tiempo de  
 reacción se trata la solución tal como está descrito en el  
 ejemplo 1. Se obtienen a partir de isopropanol 23,2 g de  
 N<sub>1</sub>-furoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino  
 propano con punto de fusión de 105 a 107°C.

10

Ejemplo 10

Conforme a los ejemplos 8 y 9 se preparan a par-  
 tir de los correspondientes N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diamino  
 15 propanos o N<sub>1</sub>-alcohol-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano  
 nos con derivados de ácido furancarboxílico los 1-furoil-  
 -2-hidroxi-1,3-diaminopropanos expuestos en la tabla 3.

Tabla 3

	Punto de fusión °C
N <sub>1</sub> -furoil-N <sub>2</sub> -(4-bromofenil)-2-hidroxi- -1,3-diaminopropano	132-134
N <sub>1</sub> -furoil-N <sub>2</sub> -(4-clorofenil)-2-hidroxi- -1,3-diaminopropano	125-127
25 N <sub>1</sub> -furoil-N <sub>2</sub> -(4-metoxifenil)-2-hidroxi- -1,3-diaminopropano	113-116
N <sub>1</sub> -furoil-N <sub>2</sub> -metil-N <sub>2</sub> -(fluorofenil)-2- -hidroxi-1,3-diaminopropanol	aceite

30

01068



Ejemplo 12

1

Si el compuesto (IIa) conforme al ejemplo 11 se mezcla con la cantidad correspondiente de anhídrido de ácido propiónico, se obtiene N<sub>1</sub>-propionil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 75 hasta 77°C.

5

Ejemplo 13

10

Si el compuesto (IIa) conforme al ejemplo 11 se hace reaccionar con la correspondiente cantidad de anhídrido de ácido butírico, se obtiene N<sub>1</sub>-butiril-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 55 hasta 56°C.

15

Ejemplo 14

20

Si en lugar de (IIa) se hace reaccionar N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIb) con la correspondiente cantidad de anhídrido de ácido butírico conforme al ejemplo 11, se obtiene N<sub>1</sub>-butiril-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 59 hasta 60°C.

25

Ejemplo 15

30

Si el compuesto (IIb) se hace reaccionar con la correspondiente cantidad de anhídrido de ácido butírico conforme al ejemplo 11, se obtiene N<sub>1</sub>-isobutiril-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 110 hasta 112°C.

01068

1 Ejemplo 16

Si el compuesto (IIb) conforme al ejemplo 11 se hace reaccionar con la correspondiente cantidad de anhídrido de ácido valérico, se obtiene N<sub>1</sub>-valeril-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma de aceite.

5 Ejemplo 17

Si el compuesto (IIa) conforme al ejemplo 11 se hace reaccionar con la correspondiente cantidad de anhídrido de ácido hexanoico, se obtiene N<sub>1</sub>-hexanoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma de aceite.

10 Ejemplo 18

15 50,0 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIc), disueltos en 500 ml de cloroformo, se mezclan con 25,7 g de trietilamina. A continuación se añaden gota a gota a temperatura ambiente, con agitación, 24,8 g de cloruro de n-butililo. Después de 16 horas  
20 la solución de reacción se mezcla con agua y se mezcla bien a fondo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar por evaporación el disolvente en vacío se obtiene  
25 un residuo oleoso, que cristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. Se obtienen 45 g de N<sub>1</sub>-butiril-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 72 hasta 73°C.

30

1 Ejemplo 19

Conforme al ejemplo 18, se hace reaccionar  $N_1$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa) con la correspondiente cantidad de cloruro de ácido 3,3-dimetilacrilico para formar  $N_1$ -(3,3-dimetilacriloil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 75 hasta 77°C.

5 Ejemplo 20

10 Conforme al ejemplo 18, se hace reaccionar  $N_1$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa) con la correspondiente cantidad de cloruro de pivaloilo para formar  $N_1$ -(2,2-dimetilpropionil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 79 hasta 80°C.

15 Ejemplo 21

Conforme al ejemplo 18, se hace reaccionar el compuesto (IIc) con la correspondiente cantidad de cloruro de isovalerilo para formar  $N_1$ -isovaleril- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 80 hasta 82°C.

20 Ejemplo 22

25 Conforme al ejemplo 18, se hace reaccionar el compuesto (IIc) con la correspondiente cantidad de cloruro de hexanoilo para formar  $N_1$ -hexanoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 79 hasta 80°C.

1 Espectro IR (KBr):  $1634\text{ cm}^{-1}$  (-CONH-)

Ejemplo 23

5 Conforme al ejemplo 18, se hace reaccionar el compuesto  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIb) con la correspondiente cantidad de cloruro de ácido caprónico para formar  $N_1$ -hexanoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 46 hasta  $49^\circ\text{C}$ .

10 Espectro IR (KBr):  $1642\text{ cm}^{-1}$  (-CONH-)

Ejemplo 24

15 Si se hace reaccionar el compuesto (IIb) con cloruro de dietilacetilo conforme al ejemplo 18, se obtiene  $N_1$ -dietilacetil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 91 hasta  $92^\circ\text{C}$ .

Ejemplo 25

20 Si se hace reaccionar el compuesto (IIc) con cloruro de n-heptanoílo conforme al ejemplo 18, se obtiene  $N_1$ -heptanoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 70 hasta  $71^\circ\text{C}$ .

25

Ejemplo 26

30 21,5 g del compuesto (IIc) se disuelven en 250 ml de benceno. Después de la adición de 15 ml de piridina se añaden 16,3 g de cloruro de capriloílo. Después de re

1 - posar durante 15 horas, pueden obtenerse, después de tratamiento de la mezcla de reacción conforme al ejemplo 1, 20,4 g de N<sub>1</sub>-capriloil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 55 hasta 56°C en hexano.

5

#### Ejemplo 27.

10

Si se hace reaccionar el compuesto (IIb) conforme al ejemplo 18 con cloruro de 2-etilhexanoilo, se obtiene N<sub>1</sub>-(2-etilhexanoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 73 hasta 75°C.

#### Ejemplo 28

15

20

25

30

Una solución de 21,5 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIc) en 15 ml de piridina y 250 ml de cloruro de metileno se mezcla gota a gota con 17,7 g de cloruro de ácido pelargónico con agitación. Primeramente se deja la solución de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, a continuación se calienta durante 2 horas a 40 hasta 45°C. Después de tratamiento de la mezcla de reacción se obtiene un aceite bruto, que, después de filtración a través de óxido de aluminio de la etapa de actividad II con tolueno/cloroformo, proporciona un aceite que cristaliza en éter/hexano. Se obtienen 16,9 g de N<sub>1</sub>-nonanoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 62 hasta 64°C.

1 Ejemplo 29

Si se hace reaccionar el compuesto (IIc) conforme al ejemplo 28 con cloruro de ácido palmítico, se obtiene N<sub>1</sub>-hexadecanoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 78°C.

5

Ejemplo 30

Si se hace reaccionar el compuesto (IIc) conforme al ejemplo 22 con cloruro de ácido esteárico, se obtiene N<sub>1</sub>-octadecanoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 52 hasta 53°C.

10

Ejemplo 31

15 9 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa) se calientan con 150 ml de acetato de etilo durante 8 horas en un autoclave a 130°C. Después de eliminar el disolvente, se purifica el aceite bruto por medio de cromatografía en columna sobre Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de la etapa de actividad II empleando cloruro de metileno. Después de cristalización en acetato de etilo/éter se obtienen 6,8 g de N<sub>1</sub>-acetil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 73 hasta 74°C.

20

25

Ejemplo 32

Como variante del ejemplo 31, el compuesto (IIa) se calienta a 130°C con 150 ml de acetato de etilo durante 8 horas en un autoclave, añadiéndose 2 g de isopropila

30

1 to de aluminio. Para el tratamiento de la mezcla de reac-  
ción se elimina el disolvente en vacío, el aceite bruto se  
disuelve en 150 ml de etanol y se trata con agitación a  
60°C con 50 ml de solución acuosa al 10 % de hidróxido de  
5 sodio. Después de 1,5 horas se separa el etanol por desti-  
lación en vacío. A partir del residuo se obtienen mediante  
cristalización en acetato de etilo/éter 7,1 g de N<sub>1</sub>-ace-  
til-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un  
punto de fusión de 73 hasta 74°C.

10 Ejemplo 33

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) confor-  
me al ejemplo 18 con cloruro de ácido hepten-6-oico, se  
obtiene N<sub>1</sub>-(6-heptenoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-  
15 diaminopropano en forma de aceite.

Ejemplo 34

11,2 g de ácido sórbico, disueltos en 150 ml de  
cloroformo, se mezclan a 0 hasta 5°C con 11,6 g de trieti-  
20 lamina y 11,9 g de éter etílico de ácido clorofórmico.  
Después de 30 minutos se enfría a -10°C y se añaden 18 g  
de IIa, disueltos en 200 ml de cloroformo. Después de 2  
horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se tra-  
ta conforme al ejemplo 11. Después de cristalización en  
25 acetona/éter de petróleo se obtienen 15 g de N<sub>1</sub>-(2,4-hexa-  
dienoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano  
con un punto de fusión de 187 hasta 189°C.

30

1 Ejemplo 35

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) conforme al ejemplo 18 con cloruro de ácido sórbico, se obtiene  $N_1$ -(2,4-hexadieniloil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 187 hasta 189°C.

5 Ejemplo 36

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) conforme al ejemplo 34 con el anhídrido mixto de ácido trans-3-hexenoico, se obtiene  $N_1$ -(3-hexenoiloil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma de aceite.

10 Ejemplo 37

15 19 g del compuesto (IIa) se disuelven con 11,6 g de trietilamina en 150 ml de cloroformo y se hacen reaccionar a temperatura ambiente con 11 g de cloruro de ácido ciclopropilcarboxílico. Después de reposar durante 10 horas se trata conforme al ejemplo 11. Se obtienen 23 g de  $N_1$ -ciclopropilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 86 hasta 88°C en acetona/éter de petróleo.

20 Espectro IR (KBr): 1645  $cm^{-1}$  (-CONH-).

25 Ejemplo 38

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) conforme al ejemplo 37 con cloruro de ácido ciclobutilcarboxílico, se obtiene  $N_1$ -ciclobutilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma de aceite.

1 Ejemplo 39

El compuesto (IIa) se hace reaccionar conforme al ejemplo 37 con cloruro de ácido ciclopentilcarboxílico para formar  $N_1$ -ciclopentilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 88 hasta 90°C.

5 Ejemplo 40

10 El compuesto (IIb) se transforma conforme al ejemplo 37 con cloruro de ciclopentilcarbonilo en  $N_1$ -ciclopentilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 90 hasta 92°C.

15 Ejemplo 41

El compuesto (IIc) se transforma conforme al ejemplo 18 con cloruro de ácido ciclopentilcarboxílico en  $N_1$ -ciclopentilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 94 hasta 96°C.

20 Ejemplo 42

Conforme al ejemplo 37, 25 g de 3-anilino-2-hidroxi-1-aminopropano disueltos en 350 ml de cloroformo, se mezclan con 16,6 g de trietilamina y a continuación con 22,1 g de cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico. Se obtienen 27 g de  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 149 hasta 150°C, cristalizados en etanol.

30

01068

1 Ejemplo 43

19 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diamino  
propano (IIa) se hacen reaccionar conforme al ejemplo 37  
con 15,5 g de cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico. Des  
pués de reposar durante 12 horas a temperatura ambiente,  
5 se trata el producto de reacción conforme al ejemplo 11.  
Se obtienen 25,8 g de N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-  
-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma cristalina  
en benceno/éter de petróleo con un punto de fusión de 83  
hasta 85°C.

10 Espectro IR (KBr): 1642 cm<sup>-1</sup> (-CONH-).

Ejemplo 44

15 Como variante del ejemplo 43, se disuelven 19 g  
del compuesto (IIa) en 150 ml de piridina. A la solución  
enfriada con hielo se añaden gota a gota 15,5 g de cloruro  
de ácido ciclohexilcarboxílico. Después de un tiempo  
de reacción de 12 horas el rendimiento de N<sub>1</sub>-ciclohexil-  
carbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano  
20 aislado, es de 25 g. El punto de fusión es de 83 hasta  
85°C.

Ejemplo 45

25 Como variante del ejemplo 43, se añaden 9 g del  
compuesto (IIa) disueltos en 200 ml de benceno y 10 ml de  
cloruro de ciclohexilcarbonilo. Después de calentar duran  
te 4 horas a reflujo se añaden 50 ml de solución acuosa  
30 al 10 % de hidróxido de sodio y se agita durante 1 hora

1 a aproximadamente 60°C. Después de tratamiento conforme al ejemplo 11 se obtienen 11 g de N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 83 hasta 85°C.

5 Ejemplo 46

10 Como variante del ejemplo 43, se disuelven 12,8 g de ácido ciclohexilcarboxílico en 300 ml de cloroformo. Después de adición de 11,1 g de trietilamina se añaden a 0 hasta 5°C 11,9 g de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 30 minutos se enfría a -10°C y se añade una solución de 18 g del compuesto (IIa) en 200 ml de cloroformo. Después de reposar durante 2 horas a 0 hasta 5°C se trata la mezcla de reacción. El rendimiento de N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano asciende a 20,4 g; punto de fusión 83 hasta 85°C.

15

Ejemplo 47

20 7,8 g del N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, obtenido según el ejemplo 42, se calientan durante 3 horas sobre un baño de agua en 54 ml de ácido fórmico con 27 ml de solución acuosa al 36 % de formalina. Para el tratamiento se vierte sobre hielo. La solución alcalinizada con solución diluida de hidróxido de sodio se extrae con cloroformo. Después del tratamiento usual, tal como está descrito en el ejemplo 11, se obtienen 6,2 g de N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, punto de fusión 83 hasta

25

1 - 85°C.

Ejemplo 48

5 2,3 g del N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, obtenido según el ejemplo 42, se agitan durante 30 minutos a 60°C en 30 ml de dioxano con 2,5 g de bicarbonato de sodio en 5 ml de agua y 2,7 ml de sulfato de dimetilo. Se mezcla con 5 ml de solución de hidróxido de sodio al 10 % y se mantiene la temperatura otros 10 minutos. A continuación se elimina en vacío el disolvente y la sustancia, tal como está descrito en el ejemplo 11, se aísla de cloroformo. Mediante cristalización se obtienen 1,6 g de N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 83 hasta 85°C.

Ejemplo 49

20 Si se hace reaccionar N<sub>1</sub>-(2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-(2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 100 hasta 103°C.

Ejemplo 50

25 Si se hace reaccionar N<sub>1</sub>-(3-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-(3-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano

1 con un punto de fusión de 142 hasta 145°C.

Ejemplo 51

5 Si se hace reaccionar  $N_1$ -(2-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -(2-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 87 hasta 89°C.

10 Ejemplo 52

Si se hace reaccionar  $N_1$ -(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 148 hasta 150°C.

Ejemplo 53

20 Si se hace reaccionar  $N_1$ -(3-cloro-2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -(3-cloro-2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 124 hasta 126°C.

25 Ejemplo 54

Si se hace reaccionar  $N_1$ -(2,6-dimetilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -(2,6-dimetilfenil)-2-hidroxi-1,3-diamino-

1 propano con un punto de fusión de 100 hasta 101°C.

Ejemplo 55

Si se hace reaccionar cloruro de ácido ciclohexil  
carboxílico conforme al ejemplo 42 con

- 5 a)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
b)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(3-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
c)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
d)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
10 e)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-metoxifenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
f)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
15 g)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
h)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
i)  $N_1$ -etil- $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
20 k)  $N_1$ -propil- $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano,  
l)  $N_1$ -isopropil- $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano o  
m)  $N_1$ -metoxietil- $N_1$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano.

se obtiene

- 25 a)  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 110 hasta 113°C,  
b)  $N_1$ -ciclohexilcarbonil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de
- 30

- 1 121 hasta 123°C,
- c) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-  
-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de  
112 hasta 117°C,
- 5 d) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-fluorofenil)-2-  
-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de  
105 hasta 106°C,
- e) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-metoxifenil)-2-  
-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de  
95 hasta 98°C,
- 10 f) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenil)-  
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión  
de 136 hasta 138°C,
- g) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(3,4-dimetoxifenil)-  
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión  
15 de 104 hasta 105°C,
- h) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-isopropilfenil)-  
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión  
de 107 hasta 108°C,
- i) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-etil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-  
20 -diaminopropano con un punto de fusión de 87 hasta 89°C,
- k) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-propil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-  
-diaminopropano con un punto de fusión de 84 hasta 85°C,
- l) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-isopropil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-  
-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 80 hasta  
25 82°C, ó
- m) N<sub>1</sub>-ciclohexilcarbonil-N<sub>2</sub>-metoxietil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidro-  
xi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 118  
hasta 120°C.
- 30

1 Ejemplo 56

Conforme a las condiciones de ensayo del ejemplo 48, 3,8 g de N<sup>1</sup>-ciclohexilcarbonil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en 30 ml de dioxano con 4,1 g de bicarbonato de sodio se calientan durante 30 minutos a 60°C en 6,9 ml de agua, después de adición de 6,0 ml de sulfato de dietilo. El aceite bruto aislado tal como en el ejemplo 48 proporciona, después de purificación por medio de cromatografía en capa preparativa (placas de gel de sílice PF-254, firma Merck, con cloroformo/acetato de etilo/etanol 70/70/30 como agente eluyente), 2,1 g de N<sup>1</sup>-ciclohexilcarbonil-N<sup>2</sup>-etil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, que cristaliza en ciclohexano, con un punto de fusión de 87 hasta 89°C.

15

Ejemplo 57

Mediante reacción de N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa) con cloruro de ácido 1-metilciclohexilcarboxílico conforme al ejemplo 42 se obtiene N<sup>1</sup>-(1-metilciclohexilcarbonil)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 83 hasta 85°C.

20

Ejemplo 58

25

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) con cloruro de ciclohexilacetilo conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sup>1</sup>-ciclohexilacetil-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 100 hasta 101°C.

30

1 Ejemplo 59

Si se hace reaccionar N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con cloruro de ciclohexilacetilo conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sup>1</sup>-ciclohexilacetil-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 118 hasta 121°C.

5 Ejemplo 60

Si se hace reaccionar N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa) con cloruro de (3-ciclohexen-1-il)-carbonilo conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sup>1</sup>-(3-ciclohexen-1-il-carbonil)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 87 hasta 88°C.

15 Ejemplo 61

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) con cloruro de ácido cicloheptilcarboxílico conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sup>1</sup>-cicloheptilcarbonil-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 89 hasta 91°C.

20 Ejemplo 62

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) con cloruro de 1-adamantilcarbonilo conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sup>1</sup>-(1-adamantilcarbonil)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 120 hasta 122°C.

30

01068

1 Ejemplo 63

Si se hace reaccionar el compuesto (IIa) con cloruro de 1-adamantilacetilo conforme al ejemplo 42, se obtiene N<sub>1</sub>-(1-adamantilacetil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 143 hasta 144°C.

5 Ejemplo 64

Si se hace reaccionar el compuesto (IIc) con cloruro de 1-adamantilacetilo conforme al ejemplo 42, después de aislamiento y subsiguiente transformación en el clorhidrato, se obtiene el clorhidrato de N<sub>1</sub>-(1-adamantilacetil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 166 hasta 170°C.

15 Ejemplo 65

Si se hace reaccionar cloruro de fenacetilo conforme al ejemplo 18 con

- 20 a) N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa),  
 b) N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIb) o  
 c) N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIc),

25 se obtiene

- a) N<sub>1</sub>-fenacetil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 82 hasta 84°C,  
 b) N<sub>1</sub>-fenacetil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 84 hasta

1 86°C o

c) N<sub>1</sub>-fenacetil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 88 hasta 90°C.

5 Ejemplo 66

10 Como variante del ejemplo 65a, se calientan durante cuatro horas a reflujo 3,6 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIa) con 3,2 g de cloruro de fenacetilo en 80 ml de benceno. A continuación, después de adición de 50 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 %, se mezcla bien a fondo durante una hora a aproximadamente 60°C. Después de tratamiento conforme al ejemplo 11, pueden obtenerse, después de retirar la solución secada, 3,7 g de N<sub>1</sub>-fenacetil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano cristalino con un punto de fusión de 82 hasta 84°C en acetona/éter.

15 Ejemplo 67

20 Como variante del ejemplo 65c, se calientan 7,5 g de éster metílico de ácido fenilacético con 10,7 g del compuesto (IIc) en 100 ml de tolueno durante seis horas a reflujo. La solución enfriada se mezcla con agua y se mezcla bien a fondo. En este caso precipita compuesto (IIc) no reaccionado y se separa por filtración. A partir de la fase orgánica del filtrado se obtienen, después de tratamiento tal como en el ejemplo 18 y subsiguiente cristalización en acetona/éter de petróleo 4,0 g de N<sub>1</sub>-fenacetil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con

1 un punto de fusión de 88 hasta 90°C.

Ejemplo 68

5 Si se hace reaccionar cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo conforme al ejemplo 18 con el compuesto (IIc), se obtiene  $N_1$ -(3,4-dimetoxifenilacetil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, cuyo para-toluenosulfonato tiene un punto de fusión de 170 hasta 172°C.

10 Ejemplo 69

Si se hace reaccionar cloruro de cinamoilo conforme al ejemplo 65 con los compuestos (IIa), (IIb) ó (IIc), se obtiene

- 15 a)  $N_1$ -cinamoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 121 hasta 123°C,
- b)  $N_1$ -cinamoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 116 hasta 118°C, ó
- 20 c)  $N_1$ -cinamoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 114 hasta 115°C.

Ejemplo 70

25 Conforme al ejemplo 18 mediante reacción de cloruro de 3,4-dimetoxicinamoilo y compuesto (IIc) se obtiene el  $N_1$ -(3,4-dimetoxicinamoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 119 hasta 123°C.

30

Ejemplo 71

A una solución de 23,0 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano (IIc) y 12,1 ml de trietilamina en 200 ml de cloroformo se añaden gota a gota a temperatura ambiente con agitación 15,3 g de cloruro de nicotinoilo en 50 ml de cloroformo. La solución de reacción se mezcla con agua después de 16 horas y se mezcla bien a fondo, a continuación la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo oleoso obtenido, después de filtrar y concentrar el disolvente por evaporación en vacío, cristaliza en benceno. Se obtienen 26,5 g de N<sub>1</sub>-nicotinoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 112 hasta 114°C.

15

Ejemplo 72

Si se hace reaccionar el compuesto (IIc) conforme al ejemplo 65 con cloruro de isonicotinoilo, después de transformación de la amida aislada en el clorhidrato, se obtiene clorhidrato de N<sub>1</sub>-isonicotinoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 180 hasta 182°C.

20

Ejemplo 73

13,5 g de ácido picolínico se disuelven en 250 ml de cloroformo y 15 ml de trietilamina y se mezclan a 0 hasta 5°C con 12 ml de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 30 minutos se enfría a -10°C y se añade una

25

30

01068

1 solución de 21,5 g de  $N_1$ -metil- $N_1$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-  
 -1,3-diaminopropano (IIc) en 200 ml de dimetilformamida. Se  
 hace subir la temperatura nuevamente a 0 hasta 5°C. Después  
 de 2 horas la solución se elimina en vacío, el residuo se  
 disuelve en cloroformo y se trata correspondientemente. Me  
 5 diante cristalización en benceno del aceite bruto aislado  
 se obtienen 22 g de  $N_1$ -picolinoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4-clorofe-  
 nil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión  
 de 106 hasta 107°C.

10 Ejemplo 74

Si se hace reaccionar cloruro de furoilo confor-  
 me al ejemplo 18 con

- 15 a)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopro-  
 pano,  
 b)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopro-  
 pano,  
 c)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1,3-diamino  
 propano,  
 20 d)  $N_1$ -metil- $N_1$ -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino-  
 propano o  
 e)  $N_1$ -(2-metoxietil)- $N_1$ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-dia-  
 minopropano,  
 se obtiene  
 25 a)  $N_1$ -furooil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-  
 -diaminopropano en forma de aceite,  
 b)  $N_1$ -furooil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-  
 -diaminopropano con un punto de fusión de 86 hasta 88°C,  
 30 c)  $N_1$ -furooil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-

- 1 -1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 81 hasta 83°C,
- d) N<sub>1</sub>-furoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 73 hasta 77°C o
- 5 e) N<sub>1</sub>-furoil-N<sub>2</sub>-(2-metoxietil)-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 106 hasta 108°C.

Los siguientes ejemplos explicarán la preparación de los preparados farmacéuticos:

10

Ejemplo I

Cápsulas con 100 mg de N<sub>1</sub>-(3,4-dimetoxibenzoil)-N<sub>2</sub>-(2-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano como sustancia activa. 1 cápsula contiene:

15

Sustancia activa	100 mg
lactosa	90 mg
Aerosil 200	4 mg
talco	4 mg
estearato de magnesio	2 mg
	<hr/>
	200 mg

20

25

Procedimiento de preparación: La sustancia activa se mezcla con las sustancias auxiliares y se envasa en cápsulas del tamaño 2. Cápsulas correspondientes con 100 mg de sustancia activa se preparan a base de N<sub>1</sub>-(3,4-dimetoxibenzoil)-N<sub>2</sub>-propil-N<sub>2</sub>-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano o de N<sub>1</sub>-(3,4-dimetoxibenzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano.

30

01068

1 Ejemplo II

Tabletas con 100 mg de  $N_1$ -(3,4-dimetoxibenzoil)-  
 $-N_2$ -metil- $N_2$ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano  
 como sustancia activa. 1 tableta contiene:

5	Sustancia activa	100 mg
	lactosa	60 mg
	fécula de maíz	30 mg
	Primojel	4 mg
	Gelatina	2 mg
	Aerosil 200	2 mg
10	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		200 mg

15 Procedimiento de preparación: A base de gelatina se prepara un mucílago al 10% en agua. La sustancia activa, lactosa, fécula de maíz y primojel se mezclan y con el mucílago preparado precedentemente se granula a través de un tamiz de ancho de malla de 1,5 mm. El granulado se seca a 40°C, se pasa nuevamente a través del tamiz, se mezcla con Aerosil 200 y estearato de magnesio y se moldea por compresión para formar tabletas Troquel 9 mm.

20

Ejemplo III

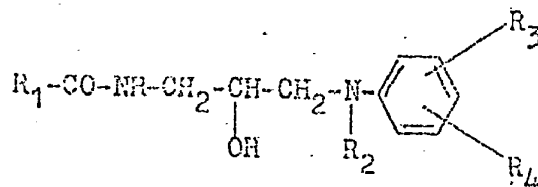
25 Grageas con 100 mg de  $N_1$ -(2-fluorobenzoil)- $N_2$ -  
 $-N_2$ -metil- $N_2$ -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano  
 como sustancia activa. Las tabletas preparadas tal como en el ejemplo II se recubren con una envolvente según procedimientos conocidos. Las grageas terminadas se pulen con ayuda de cera de abejas.

30

REIVINDICACIONES

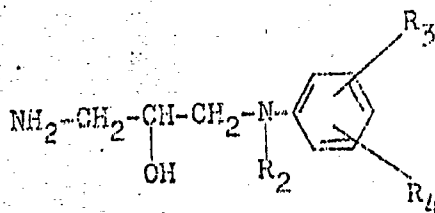
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos de la fórmula general I

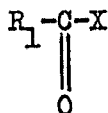


en la que  $R_1$  es un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 20 átomos de carbono, un radical alquenoilo de cadena recta o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono, un radical 1,3-pentadien-1-ilo, un radical cicloalcoholilo o un radical cicloalcoholimetileno con, respectivamente, 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, los cuales están sustituidos eventualmente con un grupo metilo, un radical cicloalqueno o un radical cicloalquenometileno con, respectivamente 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, los cuales están sustituidos eventualmente con un grupo metilo, un radical adamantilo o un radical adamantilmetileno, un radical fenilmetileno, feniletenileno, 3,4-dimetoxifeniletileno, 3,4-dimetoxifeniletenileno, un radical dimetoxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo ó 2-trifluorometilfenilo,

1 un radical 2-, 3- ó 4-piridilo o un radical 2-furilo,  $R_2$   
 es un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena  
 recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono o un radi-  
 cal metoxietilo,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o dife-  
 rentes, representan hidrógeno, halógeno y radicales alco-  
 5 hilo  $C_1-C_3$  o radicales alcoxi  $C_1-C_3$ , con excepción de los  
 compuestos en los que  $R_1$  es 3,4-dimetoxifenilo, 2-trifluo-  
 rometilfenilo ó 2-furilo,  $R_2$  es metilo,  $R_3$  es un átomo de  
 hidrógeno y  $R_4$  es 4-cloro, o bien  $R_1$  es 3,4-dimetoxifeni-  
 lo,  $R_2$  es metilo,  $R_3$  y  $R_4$  conjuntamente 3,4-dimetoxi, o  
 10 bien  $R_1$  es 2-fluorofenilo,  $R_2$  es metilo o etilo,  $R_3$  es un  
 átomo de hidrógeno, y  $R_4$  es 4-cloro, o bien  $R_1$  es 2-fluoro-  
 fenilo,  $R_2$  es metilo,  $R_3$  y  $R_4$  son, cada uno, un átomo de  
 hidrógeno, así como sus compuestos por adición de ácido,  
 caracterizado porque se hace reaccionar a presión normal  
 15 o a presión elevada un 2-hidroxi-1,3-diaminopropano de la  
 fórmula general II



20 en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado anteriormente  
 mencionado, con un derivado de ácido carboxílico de la  
 fórmula general III



25 en la que  $R_1$  tiene el significado anteriormente menciona-  
 do y X es halógeno, un grupo alcoxi molecular inferior o

1 O-CO-Y, en la que Y significa  $R_1$  o un grupo alcoxi molecu-  
lar inferior, en un disolvente inerte a temperaturas entre  
-10°C y el punto de ebullición del disolvente empleado,  
eventualmente se transforma el compuesto de la fórmula ge-  
5 neral I, en la que  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, por  
alcoholación posterior de forma en sí conocida en el com-  
puesto de la fórmula general I, en la que  $R_2$  representa el  
radical alcoholo deseado, a continuación se aísla la base  
libre y eventualmente se transforma ésta en las sales por  
10 adición de ácido deseadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque la reacción del 2-hidroxi-1,3-dia-  
minopropano de la fórmula general II con el derivado de  
ácido carboxílico de la fórmula general III se realiza en  
15 presencia de un reactivo fijador de ácido, por ejemplo car-  
bonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidró-  
xido potásico, trietilamina o piridina, y eventualmente se  
utiliza como disolvente la amina terciaria empleada en ex-  
ceso.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque la reacción del 2-hidroxi-1,3-dia-  
minopropano de la fórmula II con el derivado de ácido car-  
boxílico III, en la que X significa un grupo alcoxi mole-  
cular inferior, se efectúa en un recipiente cerrado y even-  
25 tualmente se emplea como disolvente el éster empleado en  
exceso.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación  
3ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presen-  
cia de un alcoholato metálico.

30 5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

1

NUEVOS 1-ACIL-2-HIDROXI-1,3-DIAMINOPROPANOS".

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

5

Esta Memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sólo cara.

MADRID, 12. ENE. 1979

P.A.

**Alberto de Elzaburu**  
Por Poder

