



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

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	469.021	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	21-4-1978	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 20 915.0	10-5-1977	R.F.A.
P 27 20 968.3	10-5-1977	"
P 27 20 908.1	10-5-1977	"
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(68) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C07D/A61K	
(64) 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 Hüschens, 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.-68.610)

Jga

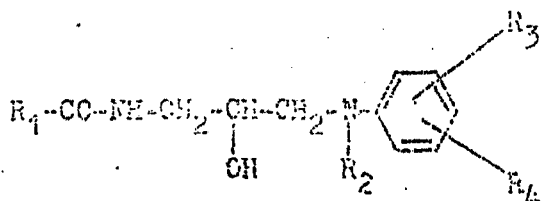
1 La invención se refiere a nuevos 1-acil-2-hidroxi-
 -1,3-diaminopropanos, a sus sales farmacológicamente compa-
 -tibles, a un procedimiento para su preparación así como a
 composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos
 5 como sustancia activa.

1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos han sido des-
 critos hasta ahora en las DT-OS 2 221 558 y 2 314 993 y cons-
 tituyen allí valiosos productos intermedios para la prepa-
 ración de derivados de benzodiazepina y de benzodiazocina,
 10 que influyen sobre el sistema nervioso central y en virtud
 de sus propiedades pueden servir como tranquilizantes, se-
 dantes o anticonvulsivos. No ha sido descrito un efecto far-
 macológico independiente para estos 1-acil-2-hidroxi-1,3-
 -diaminopropanos.

15 A la presente invención le incurre la misión de
 crear nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos con pro-
 piedades farmacológicas y terapéuticas valiosas.

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

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



25 en que R_1 representa un radical alcohilo, de cadena recta
 o ramificada, con 1 a 20 átomos de carbono, un radical al-

- 1 quenilo de cadena recta o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono, un radical 1,3-pentadien-1-ilo, un radical cicloalcoholo o cicloalcoholmetileno cada vez con 3 a 7 átomos
- 5 de carbono en el anillo, los cuales están sustituidos eventualmente con un grupo metilo, un radical cicloalqueno o cicloalquenometileno cada vez con 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, fenileténico, 10 3,4-dimetoxi-fenilmetileno, 3,4-dimetoxifenileténico, dimetoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo ó 2-trifluorometilfenilo, un radical 2-, 3- ó 4-piridilo o un radical 2-furilo,
- 15 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 o diferentes, y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alcoholo C_1-C_3 o alcoxi- C_1-C_3 , con excepción de los compuestos, en los que R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo 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 son conjuntamente 3,4-dimetoxi, o 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, 20 o bien R_1 es 2-fluorofenilo, R_2 es metilo, R_3 y R_4 es cada uno un átomo de hidrógeno, así como sus compuestos por adición de ácido.
- 25

Como radicales alcoholo para R_1 , de cadena recta o ramificada, entran en consideración por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, 2-metilpropi-

1 lo, butilo terciario, pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-
 -metilbutilo, 3-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo,
 hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1,1-dimetilbutilo, heptilo, 2-
 -heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, octilo, 3,4,4-trimetilpenti
 5 lo, 1-metil-1-etilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodeci
 lo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, hepta-
 decilo, octadecilo, nonadecilo o eicosilo. Se prefieren los
 radicales alcohilo con 4 a 8 átomos de carbono.

10 Radicales alqueno adecuados son, por ejemplo, vi
 nilo, 1-propen-1-ilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 2,2-dimetilvi-
 nilo, 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 al-
 cohilo preferido con 5 átomos de carbono puede contener
 también 2 dobles enlaces, como radical 1,3-pentadien-1-ilo.

15 Como radicales cicloalcohilo, los cuales pueden
 estar eventualmente unidos con el grupo carboxamido a trá-
 vés de un grupo metileno, son adecuados, por ejemplo, ciclo
 propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohep-
 tilo. Estos radicales cicloalcohilo o cicloalcohilmetileno
 20 pueden estar sustituidos con un grupo metilo. Para ello, en-
 tran en consideración, por ejemplo: 1-metilciclopentilo, 1-
 -metilciclohexilo, 1-metilcicloheptilo.

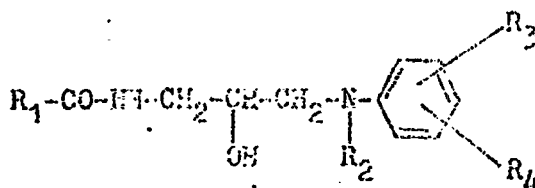
25 Para radicales cicloalqueno o cicloalquenilmeti-
 leno insaturados una vez entran en consideración por ejemplo:
 1-ciclopenten-1-ilo, (1-ciclopenten-1-il)-metileno, (2-ci-
 clopenten-1-il)metileno, 1-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-
 -1-ilo, (1-ciclohexen-1-il)-metileno, (3-ciclohexen-1-il)-
 -metileno, 4-ciclohepten-1-ilo.

30 R_2 tiene preferentemente el significado de hidró-
 geno o metilo, pero puede tener también el significado de

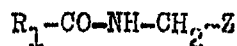
1 etilo, propilo, isopropilo o metoxietilo.

5 R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes, pudiendo tener el significado de hidrógeno, halógeno, preferentemente de flúor o cloro, pero también de bromo o yodo, de alcohol, 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 El procedimiento para la preparación de los 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos de la fórmula general I

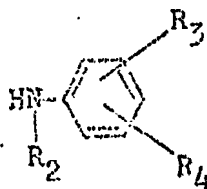


15 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados mencionados anteriormente se caracteriza porque compuestos de la fórmula general II



20 en la que R_1 tiene el significado mencionado anteriormente y Z es $-CH(OH)-CH_2$ -halógeno, preferentemente el grupo etilammonio clorhidrina, o $-CH-CH_2$, se hacen reaccionar con una anilina

25 na de la fórmula general III



1 en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado arriba menciona-
do, en presencia de un disolvente a temperaturas comprendi-
das entre 15°C y la temperatura de ebullición del disolvente
5 empleado, pero a lo sumo a 150°C , y en el caso de que R_2 en
la anilina utilizada sea un átomo de hidrógeno, se prepara
mediante alcoholación posterior de manera conocida en sí el
compuesto de la fórmula general I.

Mediante la reacción con ácidos inorgánicos u or-
gánicos las bases libres de la fórmula general I obtenidas
10 pueden transformarse de manera conocida en sí en las sales
por adición de ácido deseadas o a partir de las sales por
adición de ácido obtenidas pueden aislarse las bases libres.

La reacción se realiza en general en un disolvente,
tal como por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol,
15 éter, dioxano, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, xileno,
sulfolano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametil-
triamida de ácido fosfórico o ácido acético glacial.

Caso de que se emplee un compuesto de la fórmula
II, en que Z tiene el significado de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$ -halógeno,
20 la anilina, utilizada en exceso, de la fórmula III puede
reemplazar al disolvente y la reacción puede realizarse por
ejemplo a 80 hasta 150°C . Preferentemente, se trabajará a
temperaturas comprendidas entre 15 y 60°C en presencia de un
aceptador de ácidos, tal como, por ejemplo, carbonato de po-
25 tasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de
potasio.

La reacción del compuesto II, en que Z significa
un grupo etilenepoxi, con 4-cloro-N-metilanilina o 4-cloro-
anilina puede realizarse por ejemplo a la temperatura de
30 ebullición del disolvente. Sin embargo, la reacción puede

1 efectuarse también en presencia de un catalizador. Así, la
reacción puede efectuarse por ejemplo en ácido acético gla-
cial.

5 Si se utiliza 4-cloroanilina se requiere introdu-
cir el grupo metilo en los compuestos de la fórmula general
I mediante metilación posterior. Esto sucede por ejemplo
según los procedimientos, conocidos a partir de la biblio-
grafía, de la aminación reductora de carbonilo, tal como la
reacción de Leuckart-Wallach o de Eschweiler-Clarke (véase
10 H.Krauch, W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie (1976),
página 131) o mediante metilación con sulfato de dimetilo
(véase Houben Weyl, XI/1 (1957), páginas 207 y siguientes).

15 Compuestos de partida de la fórmula II, en que Z
tiene el significado de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$ -halógeno, pueden obte-
nerse de manera conocida en sí por ejemplo mediante reac-
ción de 2-fenil-5-clorometiloxazolidina con los correspon-
dientes cloruros de ácidos aromáticos o heterocíclicos, en
que R_1 tiene el significado indicado anteriormente (H.E.
Carter y otros, J.Amer. Chem. Soc. 75 página 2503 (1955),
20 M.Bergmann y otros, Chem. Ber. 54 página 1645 (1921).

25 Compuestos de partida de la fórmula II, en los que
Z es epoxietilo, pueden prepararse por ejemplo conforme a la
cita bibliográfica "Houben-Weyl", Methoden der Org. Chemie,
6/3, páginas 374 y siguientes (1965), haciendo reaccionar
las 1,2-halogenohidrinas de la fórmula II en presencia de
una base fuerte, tal como por ejemplo hidróxido de sodio o
hidróxido de potasio pulverizado, y de un disolvente iner-
te, tal como éter, dioxano, tetrahidrofurano, benceno o to-
lueno, a temperatura ambiente o temperatura elevada. También
30 sin aislamiento previo los epóxidos II pueden transformarse

1 conforme al procedimiento anterior en los deseados 1-acil-
2-hidroxi-1,3-diaminopropanos I.

5 Los compuestos de la fórmula I obtenidos según es-
te procedimiento, en los que R_2 tiene el significado de hi-
drógeno, pueden transformarse en los correspondientes com-
puestos N-alcofílicos de manera conocida en sí mediante al-
coholación posterior. Esto sucede por ejemplo según los pro-
cedimientos, conocidos a partir de la bibliografía, de la
10 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 dialcoholo
(véase Houben-Weyl, XI/1 (1957), páginas 207 y siguientes).

15 Mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgá-
nicos pueden transformarse de manera conocida en sí las ba-
ses libres obtenidas de la fórmula general I en las desea-
das sales por adición de ácidos. A partir de las sales por
adición de ácidos obtenidas pueden aislarse las bases li-
bres.

20 Los nuevos compuestos y sus sales tienen propieda-
des terapéuticas valiosas, especialmente manifiestan un mar-
cado efecto inhibitor de úlceras.

25 Es sabido que la etiología de la ulceropatía es de
naturaleza muy compleja. Dado que con los medicamentos usua-
les hasta ahora sólo se influye en cada caso sobre aspectos
parciales de este proceso de polifacético, sólo se han podi-
do conseguir también resultados limitados (véase Blum,
Schweiz, Med. Wochenschrift, 106 (1976), página 1457).

30 Según Demling (L.Demling, Klin. Gastroenterologie
I, (1973), página 202) en el caso de la ulceración gástrica

1 e intestinal está perturbado el equilibrio de los factores
agresivos y defensivos que actúan sobre la mucosa. Por es-
ta razón una terapia debe estar orientada a restablecer es-
te 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 ejem-
plo 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 efec-
to favorecedor de la curación. Su valor terapéutico se li-
mita a la componente analgésica, que se discute, según re-
cientes investigaciones, en el caso de la úlcera de duode-
15 no (véase Blum en el pasaje citado).

20 Los derivados del ácido glicirretínico han de po-
seer un efecto ulceroterapéutico. Efectos secundarios agra-
vantes, 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 movili-
dad, son además indeseados en la terapia ambulante.

25 Los presentes nuevos compuestos poseen en cambio
un marcado efecto directo inhibidor 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.

30 Descripción de los métodos de investigación farmacológicos

1 1. Toxicidad aguda

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 DI_{50} se efectúa por medio de elaboración electrónica de datos mediante un análisis Probit (L.Cavalli-Sforza, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, páginas 153 y siguientes).

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

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

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.

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

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

30

290578

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

Para la determinación del valor testigo, después de
un tiempo de precedencia de 20 minutos, se efectúa una ad-
ministración por vía intraperitoneal de 10 mg/kg de acetil-
15 colina. El valor testigo se establece igual a 100. Después
de volver a alcanzar la base de partida la sustancia de en-
sayo se administra por vía intraduodenal.

Para la evaluación se determina la integral de su-
20 perficie 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 sus-
tancia. Por ejemplo, se investigaron los siguientes nuevos
compuestos según los métodos descritos:

- 25 1. N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-(2-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-
-diaminopropano
2. N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-metil-N₂-(4-fluorofenil)-2-
-hidroxi-1,3-diaminopropano
3. N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-metil-N₂-(3,4-diclorofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano

- 7 4. N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -propil- N_2 -(4-clorofenil)-2-
-hidroxi-1,3-diaminopropano
- 5 5. N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(3,4-diclorofenil)-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
- 10 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-dia-
minopropano
10. N_1 -(3,4-dimetoxicinamoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-clorofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
- 15 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
- 10 13. N_1 -furoil- N_2 -metoxietil- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-
-diaminopropano.

Como sustancias normalizadas sirvieron:

- A) Sulfato de atropina
B) Sucus liquiritiae

La tabla I siguiente contiene los valores hallados.

25 A partir de ellos se deduce inequívicamente que las sustan-
cias según la invención, al faltar una inhibición de la se-
creción gástrica, tienen un buen efecto contra las úlceras.

Tabla I

Nº	DL ₅₀ por vía oral (mg/kg)	Úlcera provocada con indometacina		Inhibición de secre- ción gástrica	
		Dosis por vía oral (mg/kg)	% de inhi- bición	Dosis por vía oral (mg/kg)	% de inhi- bición
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	> 1470	75	35	300	0
A	721	12	26	0,5 por vía intra peritoneal (+)	100
B	> 10000	150	13	300	0

+) 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 efectos secundarios.

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.

1 Los ejemplos siguientes sirven para la explicación de la invención.

Ejemplo 1

5 A una solución de 15,0 g de 2-fenil-5-clorometiloxazolidina en 200 ml de cloroformo y 6 ml de piridina se añaden gota a gota a -40°C , con agitación, 15,2 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo en 40 ml de cloroformo. La solución se calienta a temperatura ambiente. Después de 14 horas de tiempo de reacción se añaden 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, las fases se mezclan bien a fondo durante 10 minutos y se separan. La fase acuosa separada se diluye con agua hasta el volumen doble y se satura con sal común. Mediante extracción con cloroformo se obtienen después de secar y eliminar el disolvente 15,0 g de N-(3,4-dimeto-

10 xibenzoil)-3-cloro-2-hidroxi-1-aminopropano en forma de aceite, que puede hacerse reaccionar ulteriormente sin purificación adicional. La sustancia que cristaliza en etanol/tolueno funde a 104 hasta 106°C .

20 A 2,0 g de hidróxido de potasio finamente pulverizado en 180 ml de dioxano se añaden 9,0 g de la sustancia anterior y 4,2 g de 4-cloroanilina. Después de agitar durante 14 horas a la temperatura ambiente se elimina la solución después de filtrar en vacío, el residuo remanente se recoge en cloroformo y se lava con agua. Después de secar y eliminar el disolvente, se obtienen 7,4 g de N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma de residuo oleoso, que se cristaliza en acetona. Punto de fusión 168 a 170°C .

25 3,6 g de N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se calientan durante 3 horas

1 sobre un baño de agua en 19 ml de ácido fórmico y 9,5 ml de
solución acuosa al 36% de formalina. La solución de reacción
mezclada a continuación con hielo se alcaliniza con solu-
ción diluida de hidróxido de sodio y la sustancia se aísla
5 a partir de cloroformo, 2,3 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-
-N₂-metil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
cristalizan en acetato de etilo con punto de fusión de 118
a 121°C.

Ejemplo 2

10 10,5 g de N-(3,4-dimetoxibenzoil)-2-hidroxi-3-clo-
ro-1-aminopropano se agitan durante 16 horas a temperatura
ambiente en 750 ml de benceno con 2,4 g de hidróxido de po-
tasio finamente pulverizado. La solución se filtra y se eli-
mina en vacío. Después de cristalización en tolueno se ob-
15 tienen 7,5 g de N-(3,4-dimetoxibenzoil)-2,3-epoxi-1-amino-
propano con punto de fusión de 108 a 111°C.

2,4 g del epóxido descrito precedentemente se ca-
lientan durante 6 horas a 60°C con 1,5 g de 4-cloro-N-meti-
lamina y 0,7 g de ácido acético. La mezcla de reacción, di-
20 suelta a continuación en cloroformo, se lava con agua, se
seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de elimi-
nar el disolvente, se obtiene el N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-
-N₂-metil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
oleoso. 2,1 g de sustancia cristalizada en acetona/éter de
25 petróleo funden a 118 hasta 121°C.

Ejemplo 3

4,7 g de N-(3,4-dimetoxibenzoil)-2,3-epoxi-1-ami-
nopropano se hacen reaccionar y se tratan con 1,4 g de áci-
do acético y 2,6 g de 4-cloroanilina conforme al ejemplo 2.

30 5,5 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-(4-clorofenil)-

1 -2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 168 a 170°C se obtienen a partir de acetona.

3,6 g de N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se disuelven en 35 ml de dioxano, se mezclan con 3,0 g de bicarbonato de sodio en 6 ml de agua y después de adición de 3,3 ml de sulfato de dimetilo se calientan durante 0,5 horas a 60 hasta 70°C. A continuación se agita la solución con 10 ml de solución de hidróxido de sodio al 15%, se elimina el disolvente en vacío y se aísla la sustancia a partir de cloroformo. Se obtienen 2,4 g de N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 118 a 121°C.

Ejemplo 4

15 Si se hace reaccionar 2-clorometil-5-feniloxazolidina conforme al ejemplo 1 con cloruro de 2-fluorobenzoilo, se obtiene N-(2-fluorobenzoil)-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano con punto de fusión de 77 a 78°C.

3,3 g de la sustancia descrita precedentemente se hacen reaccionar conforme al ejemplo 2 con 0,9 g de hidróxido de potasio para formar N-(2-fluorobenzoil)-2,3-epoxi-1-aminopropano. La sustancia oleosa aislada se calienta a reflujo durante 6 horas sin purificación adicional, con 2,2 g de N-metil-4-cloroanilina en 60 ml de tolueno. Después de eliminar el disolvente en vacío y digerir el residuo oleoso con éter de petróleo cristalizan 2,2 g de N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 105 a 107°C.

Ejemplo 5

Conforme al ejemplo 4, mediante reacción de 2-clo-

1 rometil-5-feniloxazolidina con cloruro de 2-trifluorometil-
benzoilo se obtiene N-(2-trifluorometilbenzoil)-2-hidroxi-3-
-cloro-1-aminopropano con punto de fusión de 79 a 81°C., que
5 se transforma a continuación mediante reacción con hidróxido
de potasio en N-(2-trifluorometilbenzoil)-2,3-epoxi-1-amino-
propano y se hace reaccionar con 4-cloro-N-metil-anilina pa-
ra formar N₁-(2-trifluorometilbenzoil)-N₂-metil-N₂-(4-clo-
rofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión
10 de 107 a 109°C, obteniéndose en la última etapa un rendimien-
to de 44%.

Ejemplo 6

Conforme al ejemplo 4 se hace reaccionar 2-cloro-
metil-5-feniloxazolidina con cloruro de ácido 2-furancarbo-
xílico. Se obtiene N-furoil-3-cloro-2-hidroxi-1-aminopropa-
15 no con punto de fusión de 73 a 74°C. A continuación se agi-
tan 10,2 g de esta sustancia en 150 ml de tetrahidrofurano
con 3,3 g de hidróxido de potasio durante 14 horas a tempe-
ratura ambiente. El N-furoil-2,3-epoxi-1-aminopropano, obte-
nido en este caso en forma de aceite, se hace reaccionar y
20 se trata sin purificación con 3,0 ml de ácido acético glá-
cial y 6,4 g de 4-cloroanilina. A partir del aceite bruto
cristalizan al triturar con éter 5,4 g de N₁-furoil-N₂-(4-
-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fu-
sión de 125 a 127°C.

25 4,1 g de N₁-furoil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-
-diaminopropano en 27,0 ml de ácido fórmico y 13,5 ml de so-
lución al 36% de formalina se calientan sobre un baño de
agua durante 3,5 horas. La mezcla de reacción vertida sobre
hielo se trata conforme al ejemplo 1. A partir de acetona/éter
30 de petróleo se obtienen 2,8 g de N₁-furoil-N₂-metil-N₂-(4-

1 -clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano cristalizado con
punto de fusión de 106 a 107°C.

Ejemplo 7

5 A una solución de 15,0 g de 2-fenil-5-clorometiloxazolidina en 200 ml de cloroformo y 6 ml de piridina se añaden, gota a gota a -40°C con agitación 15,2 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo en 40 ml de cloroformo. La solución se calienta a temperatura ambiente. Después de 14 horas de tiempo de reacción se añaden 20 ml de ácido clorhídrico con
10 centrado, se mezclan bien las fases durante 10 minutos y se separan. La fase acuosa separada se diluye con agua hasta el volumen doble y se satura con sal común. Mediante extracción con cloroformo se obtienen después de secar y eliminar el disolvente, 15,0 g de N-(3,4-dimetoxibenzoil)-3-cloro-2-hi-
15 droxi-1-aminopropano como aceite, que puede hacerse reaccionar ulteriormente sin purificación adicional. La sustancia que cristaliza en etanol/tolueno funde a 104 hasta 106°C.

20 A 1,8 g de hidróxido de potasio finamente pulverizado en 160 ml de dioxano se añaden 8,2 g de la sustancia anterior y 4,0 g de 4-cloroanilina. Después de agitar durante 14 horas a temperatura ambiente se elimina la solución en vacío después de filtrar, el residuo remanente se recoge en cloroformo y se lava con agua. Después de secar y eliminar el disolvente se obtienen 5,1 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano como residuo oleoso que cristaliza en acetona. Punto de fusión
25 168 a 170°C.

Ejemplo 8

30 3,5 g de N-(3,4-dimetoxibenzoil)-2-hidroxi-3-cloro-1-propilamina se agitan en 250 ml de benceno con 0,8 g

1 de hidróxido de potasio, finamente pulverizado, durante 16
horas, a temperatura ambiente. La solución se filtra y se
elimina en vacío. Después de cristalización en tolueno se
obtienen 2,5 g de N-(3,4-dimetoxibenzoil)-2,3-epoxi-1-ami-
5 nopropano con punto de fusión de 108 a 111°C.

2,4 g del epóxido descrito precedentemente se ca-
lientan con 1,9 g de 4-bromo-N-metilanilina y 0,7 g de ácido
acético durante 6 horas a 60°C. La mezcla de reacción, di-
suelta a continuación en cloroformo, se lava con agua, se
10 seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de elimi-
nar el disolvente se obtienen 2,6 g de N₁-(3,4-dimetoxiben-
zoil)-N₂-metil-N₂-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopro-
pano oleoso. La sustancia cristalizada en acetona/éter de
petróleo funde a 103 hasta 105°C.

15 Ejemplo 9

4,2 g de N-(3-cloro-2-hidroxipropil)-3,4-dimetoxi-
benzamida se agitan en 75 ml de dioxano con 3,0 g de 4-bro-
moanilina y 1,0 g de hidróxido de potasio, pulverizado, du-
rante 6 horas a 30 hasta 40°C. La solución filtrada se eli-
mina en vacío y el aceite bruto remanente se filtra a tra-
vés de óxido de aluminio de la etapa de actividad II con
20 cloroformo/acetato de etilo. 2,7 g de N₁-(3,4-dimetoxiben-
zoil)-N₂-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se cris-
talizan en acetona/éter de petróleo con punto de fusión de
25 166 a 168°C.

Ejemplo 10

4,1 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-(4-bromofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se calientan en 19 ml de ácido
fórmico y 10 ml de solución de formalina acuosa al 36% du-
rante 3 horas sobre un baño de agua. La solución de reacción,

1 mezclada a continuación con hielo, se alcaliniza con solu-
ción diluida de hidróxido de sodio y la sustancia se aísla
a partir de cloroformo. 3,3 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-
-N₂-metil-N₂-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano
5 cristalizan en acetato de etilo con punto de fusión de 103
a 105°C.

Ejemplo 11

3,4 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-(4-bromofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se disuelven en 60 ml de dioxano,
10 se mezclan con 2,5 g de bicarbonato de sodio en 5 ml
de agua y después de adición de 2,7 ml de sulfato de dime-
tilo se calientan durante 0,5 horas a 60 hasta 70°C. A con-
tinuación se agita la solución con 10 ml de solución de hi-
dróxido de sodio al 15%, se elimina el disolvente en vacío
15 y se aísla la sustancia a partir de cloroformo. Se obtienen
2,0 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-metil-N₂-(4-bromofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 103 a
105°C.

Ejemplo 12

20 Conforme al ejemplo 7 se hacen reaccionar 5,6 g de
N-(3-cloro-2-hidroxipropil)-3,4-dimetoxibenzamida con 1,2 g
de hidróxido de potasio y 2 g de anilina en 350 ml de ben-
ceno, 3,1 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-fenil-2-hidroxi-
-1,3-diaminopropano aislado se hacen reaccionar como aceite
25 bruto conforme al ejemplo 15 en 30 ml de dioxano con 4,1 ml
de sulfato de dietilo y 2,7 g de bicarbonato de sodio en
5,6 ml de agua. Se obtienen 1,3 g de N₁-(3,4-dimetoxiben-
zoil)-N₂-etil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano. La sus-
tancia cristaliza en acetato de etilo con punto de fusión
30 de 143 a 145°C.

1 Ejemplo 13

2,4 g de N-(2,3-epoxipropil)-3,4-dimetoxibenzamida y 1,2 g de N-metilanilina se calientan a reflujo durante 5 horas en 30 ml de tolueno. A continuación se concentra la solución de reacción en vacío hasta sequedad y el residuo remanente se filtra a través de óxido de aluminio de la etapa de actividad II con cloroformo/tolueno. 2,2 g de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-metil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se obtienen en forma cristalina en acetona/éter de petróleo. Punto de fusión 141 a 143°C.

10 Ejemplo 14

Conforme al ejemplo 8 se hacen reaccionar 14,5 g de N-(3,4-metilendioxi-benzoil)-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano de punto de fusión de 128 a 130°C con 3,5 g de hidróxido de potasio en 600 ml de benceno. La solución de reacción se agita a continuación sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. A partir de la solución concentrada se obtienen 10,5 g de N-(3,4-metilendioxi-benzoil)-2,3-epoxi-1-aminopropano del punto de fusión de 117 a 119°C.

20 2,2 g del epóxido descrito precedentemente se calientan con 1,5 g de 4-cloro-N-metilanilina y 1 ml de ácido acético glacial durante 6 horas a 60°C. Después de tratamiento conforme al ejemplo 8 se obtienen 2,0 g de N₁-(3,4-metilendioxi-benzoil)-N₂-metil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-25 -1,3-diaminopropano de punto de fusión de 140 a 143°C que cristaliza en cloruro de metileno/éter.

Ejemplo 15

30 Conforme al ejemplo 8 a partir de N-(2,3-epoxipropil)-3,4-metilendioxi-benzamida y 4-cloroanilina se obtiene N₁-(3,4-metilendioxi-benzoil)-N₂-(4-clorofenil)-2-hidro-

1 xi-1,3-diaminopropano de punto de fusión de 158 a 160°C.

Ejemplo 16

5 Conforme al ejemplo 10 se hacen reaccionar 9,8 g de N₁-(3,4-metilendioxi-benzoil)-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en 54 ml de ácido fórmico y 27 ml de formalina al 36%. La sustancia aislada cristaliza en cloruro de metileno/éter. Se obtienen 1 g de N₁-(3,4-metilendioxi-benzoil)-N₂-metil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión 140 a 143°C.

10 Ejemplo 17

15 Conforme a los ejemplos 7 a 16 se preparan a partir de los N₁-dimetoxibenzoil-, (3,4-metilendioxi-benzoil)-o (3,4-etilendioxi-benzoil)-3-cloro-2-hidroxi-1-aminopropanos los correspondientes 1-acil-2-hidroxi-N₂-fenil-1,3-diaminopropanos o 1-acil-2-hidroxi-N₂-alcohol-N₂-fenil-1,3-diaminopropanos, pudiendo alcoholarse eventualmente los compuestos acílicos mencionados en primer lugar.

Tabla 4

	Punto de fusión °C
20 N ₁ -(2,3-dimetoxibenzoil)-N ₂ -metil-N ₂ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	96-97
N ₁ -(2,4-dimetoxibenzoil)-N ₂ -metil-N ₂ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	132-134
25 N ₁ -(3,5-dimetoxibenzoil)-N ₂ -metil-N ₂ -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	128-130
N ₁ -(3,4-dimetoxibenzoil)-N ₂ -metil-N ₂ -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	132-134
N ₁ -(3,4-dimetoxibenzoil)-N ₂ -metil-N ₂ -(4-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	104-108

1

Tabla 4 (continuación)

Punto de
fusión °C

5

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-iso-
propilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 107-108

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(3,4-
-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 138-142

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -propil- N_2 -(4-clo-
rofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 126-128

10

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -isopropil- N_2 -fenil-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 103-104

N_1 -(3,4-etilendioxiibenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-
-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 186-187

N_1 -(2,6-dimetoxibenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-clo-
rofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 140-142

15

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(2-clorofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 114-116

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(4-fluorofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano aceite

20

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(4-metoxifenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 125-127

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(2-metilfenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 122-125

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(3-metilfenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 96-100

25

Clorhidrato de N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -
-(3-cloro-2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diamino-
propano 158-163

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -(2,6-dimetilfenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano 99-101

30

(continúa)

290578

Tabla 4 (continuación)

Punto de
fusión °C

N_1 -(3,4-dimetoxibenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(3-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano

155-159

Ejemplo 18

Si se hace reaccionar 2-clorometil-5-feniloxazolidina conforme al ejemplo 7 con cloruro de 2-fluorobenzoilo, se obtiene N-(3-cloro-2-hidroxi-1,3-diaminopropano)-2-fluorobenzamida de punto de fusión de 77 a 78°C. 3,9 g de la sustancia descrita precedentemente se hacen reaccionar y se tratan conforme al ejemplo 7 con 2,0 g de N-metilanilina y 1,0 g de hidróxido de potasio en 50 ml de dioxano. Se obtienen 1,9 g de N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano de punto de fusión de 91 a 92°C, que se cristaliza en isopropanol/ciclohexano.

Ejemplo 19

Conforme al ejemplo 8 se hacen reaccionar 2,3 g de N-(3-cloro-2-hidroxi-1,3-diaminopropano)-2-fluorobenzamida con hidróxido de potasio para formar N-(2,3-epoxipropil)-2-fluorobenzamida. Como modificación de las condiciones del ejemplo 8 se calienta a reflujo el aceite bruto obtenido, sin purificación, con 1,1 g de N-metilanilina en 50 ml de tolueno durante 6 horas. Después de eliminar el disolvente, cristaliza en isopropanol/ciclohexano 1,6 g de N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 91 a 92°C.

Ejemplo 20

Conforme al ejemplo 18, en la reacción de N-(3-cloro-2-hidroxi-1,3-diaminopropano)-2-fluorobenzamida con anilina se obtiene,

1 como aceite, N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano.

Ejemplo 21

5 2,9 g de N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se calientan a 60°C durante 30 minutos en 25 ml de dioxano con 3,0 g de bicarbonato de sodio en 6 ml de agua y 4,4 ml de sulfato de dietilo. Después de tratamiento conforme al ejemplo 12 se obtienen 1,5 g de N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -etil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con punto de fusión de 84 a 85°C en isopropanol/ciclohexano.

Ejemplo 22

15 Conforme a los ejemplos 18 a 21 a partir de los correspondientes N_1 -(2-fluorobenzoil)-, N_1 -(4-fluorobenzoil)- o N_1 -(2-trifluorometilbenzoil)-3-cloro-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos se preparan los correspondientes 1-acil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos o 1-acil- N_2 -alcohol- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos, pudiendo ser alcoholados eventualmente los compuestos acílicos mencionados en primer lugar.

Tabla 5

	Punto de fusión °C
25 N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -(2-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	79-81
N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	156-157
N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	151-152
30 N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -(2-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	90-94

290578

(continúa)

1

Tabla 5 (continuación)

Punto de
fusión °C

	N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -(3-metilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	74-76
5	N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	95-96
	N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	81-83
10	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
	N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -propil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	63-64
15	N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -isopropil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	101-102
	N_1 -(4-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	142-143
20	N_1 -(4-fluorobenzoil)- N_2 -etil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	94-96
	N_1 -(4-fluorobenzoil)- N_2 -propil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	96-97
	N_1 -(2-trifluorometilbenzoil)- N_2 -metil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	96-98
25	N_1 -(2-trifluorometilbenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano	88-89

Ejemplo 23

Si se hace reaccionar 2-clorometil-5-feniloxazolidina conforme al ejemplo 7 con cloruro de ácido 2-furancarboxílico, se obtiene N-furoil-3-cloro-2-hidroxi-1-aminopro-

30

290578

1 pano de punto de fusión de 73 a 74°C.

Conforme al ejemplo 8 a partir de 20,4 g del compuesto descrito anteriormente en 300 ml de tetrahidrofurano con 6,0 de hidróxido de potasio se obtienen 10 g de amida
5 de ácido N-(2,3-epoxipropil)-furan-2-carboxílico como aceite.

De éstos se hacen reaccionar y se tratan 8,2 g de sustancia con 3,2 ml de ácido acético glacial y 8,2 g de 4-bromoanilina conforme al ejemplo 8.

En el aceite bruto cristalizan al triturar con éter
10 6,0 g de N₁-furoil-N₂-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano. La sustancia recristalizada en acetato de etilo/éter de petróleo funde a 132 hasta 133°C.

Ejemplo 24

15 4,8 g de N₁-furoil-N₂-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en 27,0 ml de ácido fórmico y 13,5 ml de solución de formalina al 36% se calientan durante 3,5 horas sobre un baño de agua. La mezcla de reacción vertida sobre hielo se trata conforme al ejemplo 10. Se obtienen
20 3,3 g de N₁-furoil-N₂-metil-N₂-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, cristalizado en isopropanol, con punto de fusión de 106 a 107°C.

Ejemplo 25

25 Conforme a los ejemplos 23 y 24, a partir del N₁-furoil-3-cloro-2-hidroxi-1,3-diaminopropano se preparan los correspondientes N₁-furoil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos o N₁-furoil-N₂-alcohol-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos, pudiendo alcoholarse eventualmente los compuestos acílicos mencionados en primer lugar.

30

290578

Tabla 6

Punto de
fusión °C

1	N_1 -furoil- N_2 -(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3- -diaminopropano	125-127
5	N_1 -furoil- N_2 -(4-metoxifenil)-2-hidroxi-1,3- -diaminopropano	113-116
	N_1 -furoil- N_2 -metil- N_2 -(4-fluorofenil)-2-hi- droxi-1,3-diaminopropano	aceite
10	N_1 -furoil- N_2 -metil- N_2 -(4-metilfenil)-2- -hidroxi-1,3-diaminopropano	87-88
	N_1 -furoil- N_2 -metil- N_2 -(4-isopropilfenil)-2- -hidroxi-1,3-diaminopropano	112-113
	N_1 -furoil- N_2 -etil- N_2 -fenil-2-hidroxi-1,3- -diaminopropano	81-82
15	N_1 -furoil- N_2 -propil- N_2 -(4-clorofenil)-2-hi- droxi-1,3-diaminopropano	104-105
	N_1 -furoil- N_2 -isopropil- N_2 -fenil-2-hidroxi- -1,3-diaminopropano	89-90
	<u>Ejemplo 26</u>	
20	A una solución de 39,5 g de 2-fenil-5-clorometiló- xazolidina en 150 ml de cloroformo y 16 ml de piridina se	
	añaden gota a gota con agitación a -40°C 15,7 g de cloruro de acetilo. La solución se deja calentar a temperatura am-	
	biente. Después de un tiempo de reacción de 14 horas se añaden	
25	100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de mez- clar bien a fondo la fase acuosa separada se diluye con agua	
	hasta el volumen doble y se satura con cloruro de sodio. Me-	
	diante extracción con cloruro de metileno se obtienen, des-	
	pués de secar y eliminar el disolvente, 19,7 g de N-acetil-	
30	-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano en forma de aceite, que	

1 puede continuarse tratando sin purificación adicional.

15 15 g de N-acetil-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano se añaden a 6,1 g de hidróxido de potasio pulverizado en 200 ml de dioxano. Después de adición de 14 g de 4-cloroanilina se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. La solución se filtra y el disolvente se elimina en vacío. El residuo oleoso se recoge en un poco de etanol. Después de adición de éter se cristalizan 8 g de N₁-acetil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 123 hasta 124°C.

10 Ejemplo 27

15 Como variante del ejemplo 26, se disuelven 4,7 g de N-acetil-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano con 4,0 g de 4-cloroanilina en 50 ml de isopropanol y se agitan durante 14 horas a temperatura ambiente con 10 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%. Se diluye la mezcla de reacción con tolueno, se separa la fase orgánica, se lava ésta con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar el disolvente por evaporación en vacío se obtiene un residuo oleoso. Este se digiere con éter, para separar 4-cloroanilina no reaccionada. Se cristalizan, tal como está descrito en el ejemplo 26, 3,0 g de N₁-acetil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 123 hasta 124°C en etanol/éter.

20 Ejemplo 28

25 6,8 g de N₁-acetil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, obtenido según el ejemplo 26, se calientan durante 3 horas sobre un baño de agua en 54 ml de ácido fórmico con 27 ml de solución acuosa de formalina al 36%. Para el tratamiento se vierte sobre hielo. La solución alcalini-

1 zada con solución diluída de hidróxido de sodio se extrae
con cloroformo. La fase orgánica se separa, se lava con
agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar
y concentrar el disolvente por evaporación en vacío, se ob-
5 tiene un residuo oleoso, que cristaliza en acetato de etilo/
éter. Se obtienen 4,8 g de N₁-acetil-N₂-metil-N₂-(4-cloro-
fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fu-
sión de 85 hasta 86°C.

Ejemplo 29

10 3,0 g de N₁-acetil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-
-1,3-diaminopropano obtenido según el ejemplo 26 se agitan
durante 30 minutos a 60°C en 45 ml de dioxano con 3,7 g de
bicarbonato de sodio en 7,5 ml de agua y 4,1 ml de sulfato
de dimetilo. Se mezcla con 10 ml de solución de hidróxido de
15 sodio al 10% y se mantiene la temperatura otros 10 minutos.
A continuación se elimina el disolvente en vacío y la sus-
tancia se recoge en cloroformo. Después de tratamiento con-
forme al ejemplo 26 se obtienen 2,0 g de N₁-acetil-N₂-me-
til-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un
20 punto de fusión de 85 hasta 86°C.

Ejemplo 30

25 Si se hacen reaccionar 19,8 g de 2-fenil-5-cloro-
metil-oxazolidina conforme al ejemplo 26 con 14,7 g de clo-
ruro de ciclohexilcarbonilo en 8 ml de piridina y 100 ml de
cloroformo, se obtienen, después de cristalización en éter/
éter de petróleo, 14,0 g de N-ciclohexilcarbonil-2-hidroxi-
-3-cloro-1-aminopropano con un punto de fusión de 90 hasta
91°C.

30 4,4 g de la amida obtenida de esta manera se hacen
reaccionar conforme al ejemplo 26 con 2,2 g de anilina en

1 50 ml de dioxano con adición de 1,3 g de hidróxido de potasio. Se obtienen 3,0 g de N₁-ciclohexilcarbonil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 149 hasta 150°C en etanol en forma cristalina.

5 Ejemplo 31

10 / 1 g de N-metilanilina se calienta con 2,0 g de N-ciclohexilcarbonil-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano durante 2 horas a 130°C. Después de enfriar la solución de reacción se disuelve en cloroformo y se lava con solución acuosa diluida de hidróxido de sodio. Después de tratamiento tal como en el ejemplo 26 se obtiene un aceite bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna sobre óxido de aluminio de la etapa de actividad II con tolueno/cloruro de metileno. En acetato de etilo se obtienen 1,4 g de N₁-15 -ciclohexilcarbonil-N₂-metil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 83 hasta 85°C.

Ejemplo 32

20 Como variante del ejemplo 31, se hacen reaccionar 2,2 g de N-ciclohexilcarbonil-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano y 1,3 g de N-metilanilina con 0,7 g de hidróxido de potasio en 50 ml de dioxano conforme al ejemplo 30. Se obtienen 2,3 g de N₁-ciclohexilcarbonil-N₂-metil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 83 hasta 85°C en benceno/éter de petróleo.

25 Ejemplo 33

30 Si se hace reaccionar N-ciclohexilcarbonil-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano conforme al ejemplo 26 con 3-cloro-2-metilanilina, se obtiene N₁-ciclohexilcarbonil-N₂-(3-cloro-2-metil-fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 122 hasta 123°C.

1 Ejemplo 34

5 6,0 g de N-ciclohexilcarbonil-2-hidroxi-4-cloro-1-aminopropano se agitan en 80 ml de éter con 1,8 g de hidróxido de potasio pulverizado durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de adición de sulfato de sodio la solución se filtra y se concentra en vacío. Al enfriar cristalizan 4,5 g de N-ciclohexilcarbonil-2,3-epoxi-1-aminopropano con un punto de fusión de 78 hasta 80°C. 2,5 g del epóxido preparado de esta manera se calientan con 1,5 g de N-metilanilina y 0,8 g de ácido acético glacial durante 5 horas a 10 60°C. A continuación se disuelve en cloroformo la mezcla de reacción, se lava con solución acuosa de hidróxido de sodio y se trata, tal como está descrito con el ejemplo 74 de la solicitud española nº 469.020 de la firma solicitante. 15 En acetato de etilo se obtienen 2,6 g de N₁-ciclohexilcarbonil-N₂-metil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano en forma cristalina con un punto de fusión de 83 hasta 85°C.

Ejemplo 35

20 Como variante del ejemplo 34, se calientan durante 6 horas a reflujo 1,8 g de N-ciclohexilcarbonil-2,3-epoxi-1-aminopropano con 1,1 g de N-metilanilina en 50 ml de isopropanol. Después de eliminar el disolvente en vacío se obtienen conforme al ejemplo precedente 1,6 g de N₁-ciclohexilcarbonil-N₂-metil-N₂-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano con un punto de fusión de 83 hasta 85°C, cristalizado en acetato de etilo. 25

Ejemplo 36

30 Conforme al ejemplo 26 a partir de 2-fenil-5-clorometil-oxazolina con cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo, se obtiene el N-(3,4-dimetoxifenilacetil)-3-cloro-2-hidroxi-

1 -1-aminopropano con un punto de fusión de 128 hasta 130°C.
A partir de esto puede prepararse conforme al ejemplo 34 en
benceno/tetrahidrofurano N-(3,4-dimetoxifenilacetil)-2,3-
5 -epoxi-1-aminopropano con un punto de fusión de 71 hasta
74°C.

5,2 g del compuesto epoxídico descrito precedente-
mente se calientan durante 5 horas a 60°C con 1,2 g de áci-
do acético y 2,9 g de N-metil-4-cloroanilina. Después de
tratamiento, tal como en el ejemplo 35, se obtiene un acei-
10 te, que después de reacción con ácido para-toluenosulfónico
y después de digerir con éter de petróleo cristaliza en ace-
tona como sal de ácido para-toluenosulfónico. Se obtienen
6,0 g de para-toluenosulfonato de N₁-(3,4-dimetoxifenilace-
til)-N₂-metil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropa-
15 no con un punto de fusión de 170 hasta 172°C.

Ejemplo 37

Conforme al ejemplo 26 a partir de 9,1 g de N-fu-
roil-2-hidroxi-3-cloro-1-aminopropano (punto de fusión 73
hasta 74°C) con 2,6 g de hidróxido de potasio en 130 ml de
20 tetrahidrofurano se obtienen 7,0 g de N-furoil-2,3-epoxi-1-
aminopropano, que sin purificación en forma de aceite bru-
to se hace reaccionar ulteriormente con 4,6 g de 3-fluoro-
anilina y 2,7 g de ácido acético. Después del tratamiento
se obtienen 4,6 g de N₁-furoil-N₂-(3-fluoroanilin)-2-hidro-
25 xi-1,3-diaminopropano en forma de aceite.

Ejemplo 38

4,5 g de N₁-furoil-N₂-(3-fluoroanilin)-2-hidroxi-
-1,3-diaminopropano se calientan durante 3 horas sobre un
baño de agua conforme al ejemplo 28 en 31 ml de ácido fór-
mico con 15,5 ml de solución acuosa de formalina al 36% y
30

1 se trata tal como en el ejemplo 28. Se obtienen 2,2 g de N₁-
-furooil-N₂-metil-N₂-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino-
propano con un punto de fusión de 86 hasta 88°C cristaliza-
do en isopropanol/éter.

5 Los ejemplos 36 hasta 38 manifiestan que se pueden
preparar según el segundo modo de procedimiento asimismo
todos los nuevos 1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos de
la fórmula general I.

10 Los siguientes ejemplos explicarán la preparación
de los preparados farmacéuticos:

Ejemplo I

Cápsulas con 100 mg de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-
-N₂-(2-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano como sus-
tancia activa. 1 cápsula contiene:

15	Sustancia activa	100 mg
	lactosa	90 mg
	Aerosil 200	4 mg
	talco	4 mg
	estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
20		200 mg

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 sustan-
cia activa se preparan a base de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-
-N₂-propil-N₂-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano o
de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-N₂-metil-N₂-(3,4-diclorofenil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano.

Ejemplo II

30 Tabletas con 100 mg de N₁-(3,4-dimetoxibenzoil)-
-N₂-metil-N₂-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano

1 como sustancia activa. 1 tableta contiene:

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

10 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
 15 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.

Ejemplo III

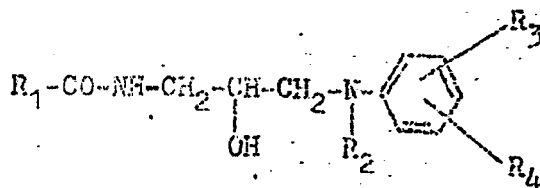
20 Grageas con 100 mg de N_1 -(2-fluorobenzoil)- N_2 -metil- N_2 -(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano como sustancia activa. Las tabletas preparadas tal como en el ejemplo II se recubren con una envolvente según procedimientos conocidos. Las grageas terminadas se pulen con ayuda de cera de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

25

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



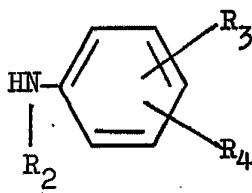
en la que R_1 es un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 20 átomos de carbono, un radical alqueni-
lo de cadena recta o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono, un radical 1,3-pentadien-1-ilo, un radical cicloalcoholo o un radical cicloalcoholmetileno con respectivamente 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, los cuales están sustituidos eventualmente con un grupo metilo, un radical cicloalqueno o cicloalquenmetilo 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, feniletlenileno, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 2-trifluorometilfenilo, un radical 2-, 3- ó 4-piridilo o un radical 2-furilo o furilo,

1 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 , los cuales pueden ser iguales o dife-
 5 rentes, representan hidrógeno, halógeno, radicales alcoholi-
 lo $C_1 - C_3$ o radicales alcoxi $C_1 - C_3$ o de sus sales por adi-
 ción de ácido, o bien R_1 es 3,4-dimetoxifenilo, R_2 es me-
 tilo, R_3 y R_4 son conjuntamente 3,4-dimetoxi, o bien R_1 es
 2-fluorofenilo, R_2 es metilo, R_3 es un átomo de hidrógeno
 y R_4 es 4-cloro, o bien R_1 es 2-fluorofenilo, R_2 es metilo,
 10 R_3 y R_4 es cada uno un átomo de hidrógeno, así como sus
 compuestos por adición de ácido, caracterizado porque se
 hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



15

en la que R_1 tiene el significado anteriormente menciona-
 do y Z es $-CH(OH)-CH_2$ -halógeno, preferentemente el grupo
 20 etilenclorhidrino o es $-CH-CH_2$, con una anilina de la fór-
 mula general III



25

en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado arriba mencio-
 nado, en presencia de un disolvente a temperaturas entre
 30 15°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado

1 pero máximo a 150°C, eventualmente se transforma el compues-
to de la fórmula general I, en la que R₂ significa un átomo
de hidrógeno por alcoholación posterior de forma en sí
conocida en el compuesto de la fórmula general I, en la que
5 R₂ representa el radical alcoholo deseado, a continuación se
aisla la base libre y eventualmente se transforma en las sa-
les por adición de ácido deseadas.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción del compuesto de la fórmula
II, en la que Z tiene el significado -CH(OH)-CH₂-cloro, se
realiza en presencia de un reactivo fijador de ácidos, por
ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido po-
tásico o hidróxido sódico.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción del compuesto III, en el que
Z significa un grupo etilenepoxi, se realiza con la anilina
de la fórmula III en un disolvente inerte, por ejemplo éter,
dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno, sulfato
no, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o triamida de ácido
20 hexametilfosfórico.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, ca-
racterizado porque la reacción se realiza en presencia de
ácido acético glacial.

25 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
1-acil-2-hidroxi-1,3-diaminopropanos.

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

1

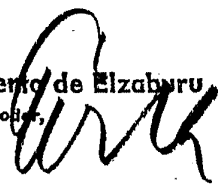
Esta Memoria consta de TREINTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 07 JUN 1978

P.A.

5

Alberca de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30

290578
VAL

