

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.

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	476.213	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	21-12-78	

PATENTE DE INVENCION

FR 1-11-79

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
864.983	27-12-77	EE.UU.
78/7025	15-12-78	Africa del Sur

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALICILAMIDAS"

(71) SOLICITANTE (S)
SCHERICO LTD. Case 2149

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

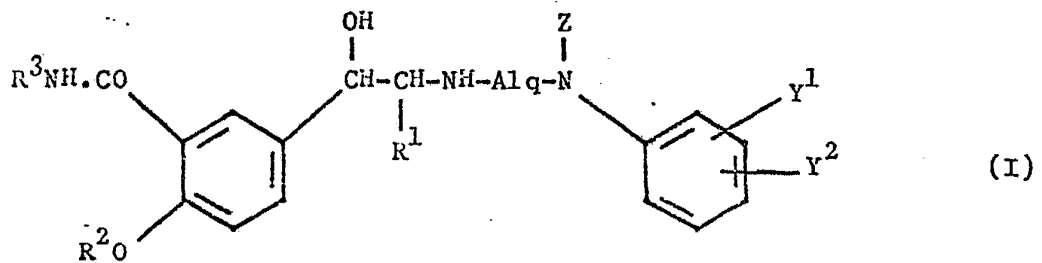
(72) INVENTOR (ES)
Bernard Ray Neustadt y Elijah Herman Gold

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.545)

La presente invención se refiere a nuevas 5-(2-anilinoalquilamino-1-hidroxiálquil)-salicilamidas que tienen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antihipertensiva, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención proporciona por lo tanto 5-(2-anilinoalquilamino-1-hidroxiálquil)salicilamidas de la fórmula:



donde R^1 y R^3 son independientemente átomos de hidrógeno o grupos de alquilo inferior; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, o hidroxialquilo inferior; Alq es un puente alquilenno acíclico o cíclico que contiene 2-10 átomos de carbono, con la condición de que hay 2-6 átomos de carbono que separan los átomos de nitrógeno que puentea; Z es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcanoílo inferior, alquilsulfonilo

inferior, arilsulfonilo, alcoxi inferior alquilo inferior, 2,2,2-trifluoroetilo o bencilo; Y^1 e Y^2 son independientemente átomos de hidrógeno o halógeno o grupos de hidroxilo, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, 5 monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcanóilo inferior amino, alquilo inferior sulfonilamino, arilsulfonilamino, N-alquilo inferior-N-alcanóilo inferior amino ó N-alquilo inferior-N-alquilo inferior sulfonilamino; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 Los grupos de alquilo inferior a los que nos hemos referido antes contienen 1-6 átomos de carbono y se ejemplifican mediante metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y sus correspondientes isómeros de cadena ramificada. Asimismo los grupos de alcoxi inferior contienen 1-6 átomos de carbono y 15 pueden ser típicamente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

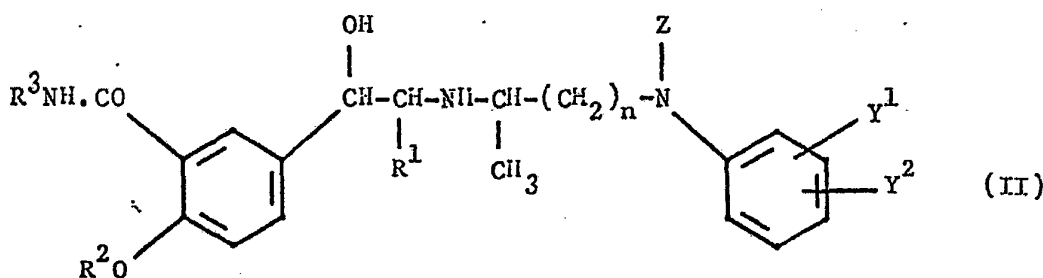
Los grupos de alcanóilo inferior a los que nos hemos referido antes contienen 1-6 átomos de carbono y se ejemplifican mediante formilo, acetilo, butirilo y valerilo.

20 Los átomos de halógeno representados por Y^1 e Y^2 incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los puentes Alq que tienen 2-6 átomos de carbono que separan los átomos de nitrógeno se representan mediante los grupos acíclicos tales como etileno, trimetileno, tetrametileno. 25 y pentametileno opcionalmente substituidos por grupos de alquilo

inferior. Por lo tanto, los grupos acíclicos Alq representati-
 vos de esta invención son etileno, 1-metiletileno, trimetileno,
 2-metiletileno, 1-metiltrimetileno, tetrametileno, 1-metilte-
 trametileno, 1,1-dimetiltrimetileno, 1,2-dimetiltrimetileno,
 1-etiltrimetileno, 1-metil-2-etiltetrametileno, pentametileno,
 5 y 1,1-dimetil-3-metilpentametileno. (La numeración del puente
 Alq comienza con el átomo de carbono ligado al átomo de nitró-
 geno del radical de etanolamina en la posición 5 de la porción
 de salicilamida en la fórmula I).

10 Un grupo preferido de compuestos que tienen un puente
 acíclico Alq puede representarse mediante la fórmula:



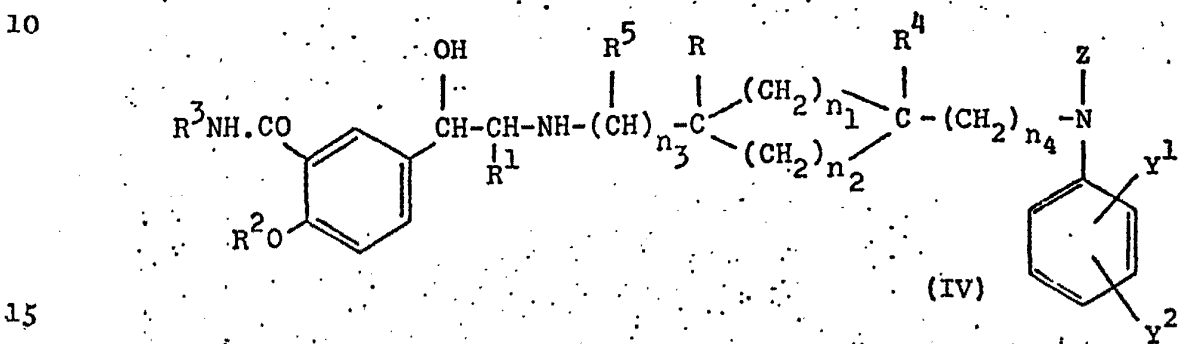
20 donde n es 1-4, y R^1 , R^2 , R^3 , Z , Y^1 e Y^2 son tal como se han
 definido en lo que antecede. Un puente particularmente prefe-
 rido es el que tiene la fórmula:

25



5 es decir, \underline{n} es 2 en la fórmula II.

Un grupo preferido de compuestos que tienen un puente cíclico Alq puede representarse mediante la fórmula:



donde \underline{n}_1 es 0-2,

\underline{n}_2 es 1-5,

20 $\underline{n}_1 + \underline{n}_2$ es 2-6,

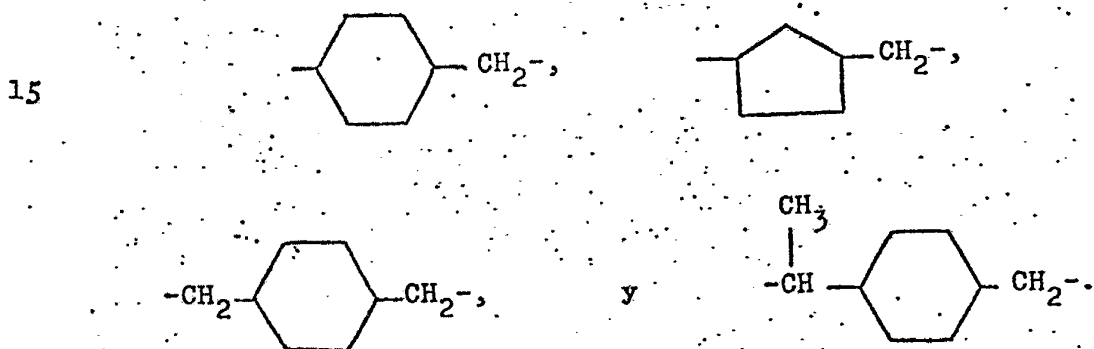
\underline{n}_3 y \underline{n}_4 son independientemente 0 ó 1,

R, R₄ y R₅ son independientemente átomos de hidrógeno o grupos de alquilo inferior con la condición de que la cantidad total de átomos de carbono en los puentes Alq no exceda 10, y R¹, R²

25 R³, Z, Y¹ e Y² son tal como se han definido en lo que antecede.

Hay un enlace directo entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono en el anillo cuando n_3 ó n_4 es cero, y un enlace directo entre los dos átomos de carbono del anillo que llevan los radicales R y R⁴ cuando n_1 es cero.

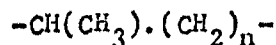
5 Los puentes cíclicos Alq pueden llevar substituyentes de alquilo inferior e incluyen 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1-metil-1,4-ciclohexileno y 1,4-cicloheptileno, en sus formas trans y cis. Los puentes cíclicos Alq que contienen porciones acíclicas incluyen aquellas de las siguientes
10 fórmulas (en sus formas cis- y trans-):



25 En un grupo preferido de compuestos de la fórmula I, R² y R³ son átomos de hidrógeno y R¹ es un grupo metilo o especialmente un átomo de hidrógeno; Y¹ es un átomo de hidrógeno,

Y^2 es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno o halógeno, Z es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo y Alq es un grupo trimetileno, tetrametileno ó 1,4-ciclohoxileno (especialmente en su forma trans-) o un grupo de la fórmula:

5



donde n es 1-4.

Son compuestos particularmente preferidos de esta invención los siguientes:

10

5- $\{2-\sqrt[3]{3}$ -(N-metilanilino)-2-propilamino $\}$ -1-hidroxietyl} salicilamida;

5- $\{2-\sqrt[4]{4}$ -(N-metilanilino)-2-butilamino $\}$ -1-hidroxietyl} salicilamida;

15

5- $\{2-\sqrt[5]{5}$ -(N-metilanilino)-2-pentilamino $\}$ -1-hidroxietyl} salicilamida;

5- $\{2-\sqrt[4]{4}$ -(4,N-dimetilanilino)-2-butilamino $\}$ -1-hidroxietyl} salicilamida;

5- $\{2-\sqrt[4]{4}$ -(4-fluoro-N-metilanilino)-2-butilamino $\}$ -1-hidroxietyl} salicilamida; y

20

5- $\{2-\sqrt[4]{4}$ -(4-cloro-N-metilanilino)-2-butilamino $\}$ -1-hidroxietyl} salicilamida.

25

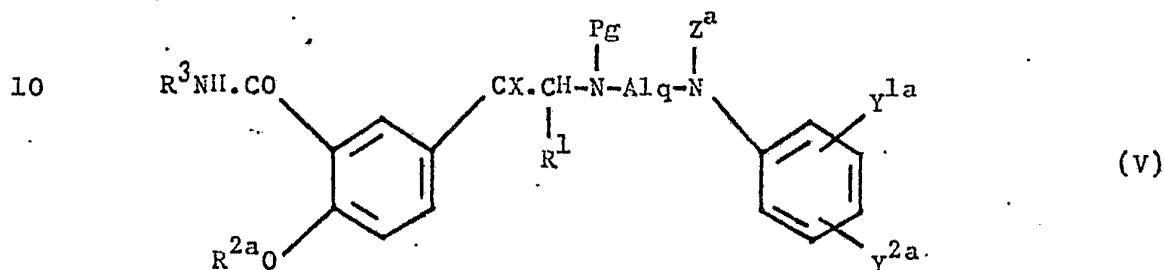
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden derivarse de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácidos sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico, láctico,

oleico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico y ácidos relacionados.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por ejemplo mediante los siguientes métodos:

5

a) Reducción de un compuesto de la fórmula:



15

donde X es un átomo de oxígeno o (H, OH), Alq, R¹ y R³ son tal como se han definido antes, Pg es un átomo de hidrógeno o un grupo protector reductivamente eliminable, R^{2a} y Z^a son respectivamente R² y Z tal como se han definido antes o un grupo protector reductivamente eliminable, e Y^{1a} e Y^{2a} son Y¹ e Y² tal como se han definido antes, o un grupo hidroxilo o amino (incluyendo grupos amino no sustituidos y mono-sustituidos, pero excluyendo grupos amino di-sustituidos, definidos en lo que antecede para Y¹ e Y²) que llevan un grupo protector reductivamente eliminable; siempre que, cuando R^{2a}, Pg, Z^a,

25

Y^{1a} e Y^{2a} son respectivamente los grupos R^2 , H, Z, Y^1 e Y^2 , y entonces X es un átomo de oxígeno; en un solvente apropiado.

5 La reducción del grupo CX cuando X es un átomo de oxígeno al grupo CHOH puede llevarse a cabo mediante una cantidad de agentes reductores. El agente reductor es de preferencia un borohidruro, por ejemplo borohidruro de litio, borohidruro de potasio o especialmente borohidruro de sodio. La reducción se lleva preferentemente a cabo en un alcohol miscible en
10 agua tal como un solvente, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol.

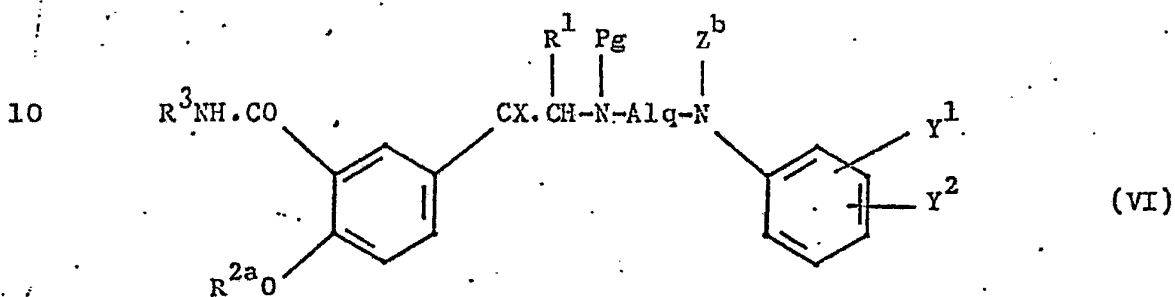
El grupo CX puede reducirse también mediante hidrógeno y un catalizador, por ejemplo paladio, especialmente 5-10% Pd-C, en presencia de un solvente orgánico tal como un alcohol
15 inferior, por ejemplo metanol o etanol.

Debe tenerse en cuenta que muchos procedimientos de reducción, especialmente aquellos en los que se usa hidrógeno y un catalizador, no son adecuados para la preparación de compuestos en los que Y^1 y/o Y^2 son un grupo nitro. Además,
20 los procedimientos en los que se usa hidrógeno y un catalizador no son adecuados para la preparación de compuestos en los cuales Z es un grupo bencilo.

Los grupos protectores reductivamente eliminables pueden estar presentes en Y^{1a} o Y^{2a} o que pueden estar presentes como R^{2a} , Pg o Z^a incluyen bencilo, benzhidrilo, tritilo y
25

benciloxicarbonilo. Todos estos grupos pueden eliminarse mediante hidrógeno y un catalizador, de preferencia tal como se ha descripto en lo que antecede.

Una realización particularmente preferida de este procedimiento comprende la reducción de un compuesto de la fórmula:



15

donde R^1 , R^{2a} , R^3 , Pg, Alq, X, Y^1 e Y^2 son tal como se han definido antes, y Z^b es el grupo Z definido antes distinto del grupo bencilo; con la condición de que, cuando R^{2a} y Pg son R^2 y un átomo de hidrógeno respectivamente, entonces X es un átomo de oxígeno. Cuando X es un átomo de oxígeno y R^{2a} y/o Pg es un grupo protector reductivamente eliminable, esta realización puede efectuarse en una etapa mediante hidrógeno y un catalizador o en dos etapas mediante borohidruro y luego hidrógeno y un catalizador, siendo las condiciones de reac-

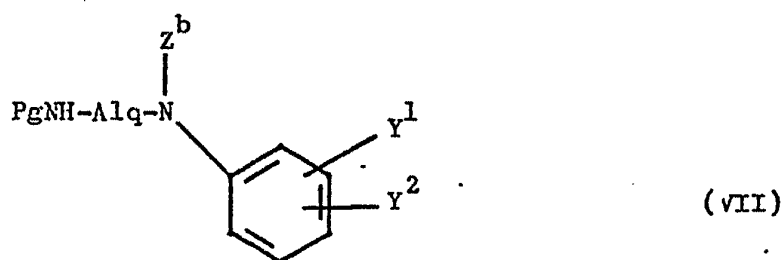
20

25

ción las definidas antes. Cuando está presente más de un grupo reductivamente eliminable, todos estos grupos son de preferencia idénticos, por ejemplo son todos grupos bencilo o todos grupos benciloxycarbonilo.

5 Los compuestos de la fórmula V ó VI pueden prepararse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula VI pueden prepararse por condensación de un compuesto de la fórmula:

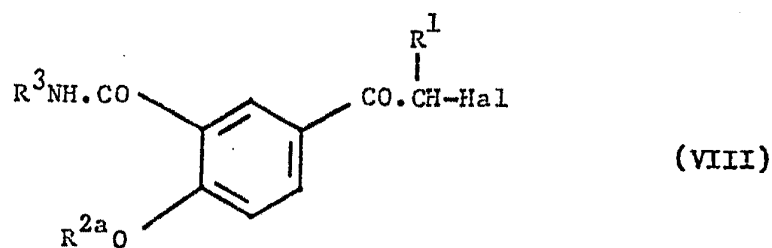
10



15

con un compuesto de la fórmula:

20



25 donde R^1 , R^{2a} , R^3 , Alq, Pg, Y^1 , Y^2 y Z^b son tal como se han definido antes y Hal es un átomo de cloro o bromo. Esta condensación se efectúa en presencia de un aceptor de ácido y un

solvente orgánico. Una base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina, puede servir como solvente y aceptor de ácido. Si se usa un solvente neutro tal como dialquilamida, por ejemplo dimetilformamida, o alcohol, puede usarse una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio como aceptor de ácido.

A manera de ejemplo, pueden prepararse en particular los siguientes compuestos mediante este procedimiento:

5- $\{2-\text{[}4\text{-(N-metilanilino)-2-(2-metil)butilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[trans-4-(N-metilanilino)-1-ciclohexilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida, p.f. 159-161°C;

5- $\{2-\text{[cis-4-(N-metilanilino)-1-ciclohexilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[trans-4-(N,4-dimetilanilino)-1-ciclohexilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[trans-4-anilino-1-ciclohexilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[trans-3-(N-metilanilino)-1-ciclohexilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[cis-3-(N-metilanilino)-1-ciclohexilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[trans-3-(N-metilanilino)-1-ciclopentilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

5- $\{2-\text{[cis-3-(N-metilanilino)-1-ciclopentilamino]}\text{-1-hidroxi-etil}\}$ salicilamida;

etil}salicilamida;

5- {2-/trans-3-(N,4-dimetilanilino)-1-ciclopentilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-3-anilino-1-ciclopentilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-3-(N-metilanilino)-1-ciclobutilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/cis-3-(N-metilanilino)-1-ciclobutilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-3-(N,4-dimetilanilino)-1-ciclobutilamino}-1-hi-
droxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-3-anilino-1-ciclobutilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-2-(N-metilanilino)-1-ciclopentilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/cis-2-(N-metilanilino)-1-ciclopentilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/cis-4-(N-metilanilino)-1-cicloheptilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-4-(N-metilanilino)-1-cicloheptilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/trans-2-(N-metilanilino)-1-ciclohexilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

5- {2-/cis-2-(N-metilanilino)-1-ciclohexilamino}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;

- 5- {2-/trans-2-(N-metilanilino)-1-metil-1-r-ciclohexilamino/}-
1-hidroxietil}salicilamida;
- 5- {2-/cis-2-(N-metilanilino)-1-metil-1-r-ciclohexilamino/}-1-
hidroxietil}salicilamida;
- 5 5- {2-/trans-4-(4-fluoro-N-metilanilino)-1-ciclohexilamino/}-
1-hidroxietil}salicilamida;
- 5- {2-/cis-4-(4-fluoro-N-metilanilino)-1-ciclohexilamino/}-
1-hidroxietil}salicilamida;
- 10 5- {2-/trans-4-(4-trifluorometil-N-metilanilino)-1-ciclohexil-
amino/}-1-hidroxietil}salicilamida;
- 5- {2-/cis-4-(4-trifluorometil-N-metilanilino)-1-ciclohexilami-
no/}-1-hidroxietil}salicilamida;
- 5- {2-/trans-4-(N-acetilanilino)-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;
- 15 5- {2-/cis-4-(N-acetilanilino)-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;
- 5- {2-/trans-4-(N-etilanilino)-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;
- 20 5- {2-/cis-4-(N-etilanilino)-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxi-
etil}salicilamida;
- 5- {2-/trans-4-(N-metansulfonilanilino)-1-ciclohexilamino/}-1-
hidroxietil}salicilamida;
- 5- {2-/cis-4-(N-metansulfonilanilino)-1-ciclohexilamino/}-1-
hidroxietil}salicilamida;
- 25 5- {2-/cis-4-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexilamino/}-1-hi-

droxietyl}salicilamida;

5- {2-/trans-4-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/cis-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/trans-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/cis-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/trans-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/cis-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/trans-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/cis-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/trans-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/cis-3(N-metilanilino)metil-1-ciclobutilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/trans-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclobutilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

5- {2-/cis-4-(N-metilanilino)metil-1-cicloheptilamino/}-1-hidroxietyl}salicilamida;

- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-4-(N-metilanilino)metil-1-cicloheptilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{cis-4-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-4-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{cis-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{cis-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclohexil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{cis-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{cis-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-2-(N-metilanilino)metil-1-ciclopentil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{cis-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclobutil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\sqrt{\text{trans-3-(N-metilanilino)metil-1-ciclobutil}}\text{etilamino}}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;

no 7-1-hidroxietyl} salicilamida;

5- {2- [1- (cis-4- (N-metilanilino) metil-1-cicloheptil) etilamino] 7-1-hidroxietyl} salicilamida;

5

5- {2- [1- (trans-4- (N-metilanilino) metil-1-cicloheptil) etilamino] 7-1-hidroxietyl} salicilamida;

5- {2- [1- (cis-4- (N-metilanilino) -1-ciclohexil) etilamino] 7-1-hidroxietyl} salicilamida;

5- {2- [1- (trans-4- (N-metilanilino) -1-ciclohexil) etilamino] 7-1-hidroxietyl} salicilamida;

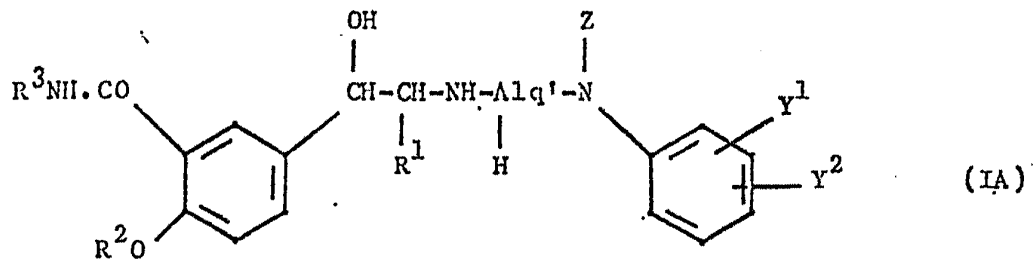
10

5- {2- [3- (N-metilanilino) -1-propilamino] 7-1-hidroxietyl} salicilamida, p.f. 149-150°C; y

5- {2- [4- (N-metilanilino) -butilamino] 7-1-hidroxietyl} salicilamida, p.f. 156-158°C.

b) Compuestos de la fórmula IA:

15



20

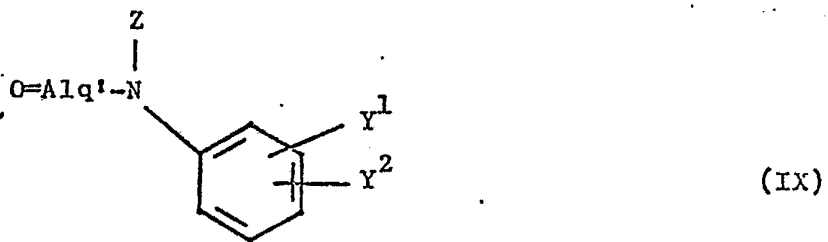
donde R¹, R², R³, Y¹, Y² y Z son tal como se han definido antes y Alq' es un puente alquileno acíclico o cíclico tal

25

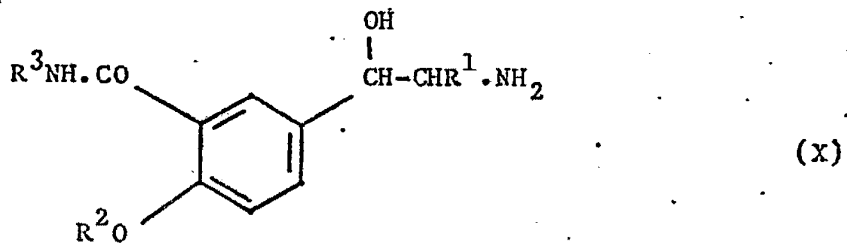
H

como se ha definido antes para Alq' con la condición de que los átomos de hidrógeno designados en Alq' y el átomo de ni-

trógeno de la porción etanolamina $-\text{CHOH} \cdot \text{CHR}^1-$ están unidos al mismo átomo de carbono, pueden prepararse por condensación reductiva de un compuesto de la fórmula:



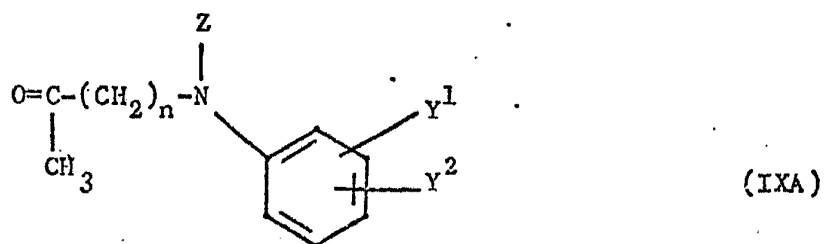
15 donde Alq', Y¹, Y² y Z son tal como se han definido en lo que antecede con un compuesto de la fórmula:



25 donde R¹, R² y R³ son tal como se han definido en lo que antecede, en presencia de un solvente orgánico, de preferencia un

alcanol inferior tal como metanol, etanol o propanol. La reducción puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica (tal como se ha descrito para el procedimiento a)), o con borohidruro de litio y texillimonilo, ó 9-borobiciclo[3,3,1]-nonano, pero de preferencia mediante borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

En una realización particularmente preferida de este procedimiento, un compuesto de fórmula II definido en lo que antecede se prepara por condensación reductiva de un compuesto de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula X, donde R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z y n son tal como se han definido para la fórmula II. Este procedimiento se prefiere al procedimiento a) para la preparación de los compuestos de la fórmula II; en particular, pueden prepararse los siguientes compuestos mediante este procedimiento:

5- $\{2-[5-(4\text{-fluoro-N-metilaminilo})-2\text{-pentilamino}]-1\text{-hidroxi-etil}\}$ salicilamida, p.f. (un cuarto de hidrato) 160-162°C;

- 5- $\{2-\overline{5}-(N\text{-bencilanilino})-2\text{-pentilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida, p.f. (hemihidrato) 144-146°C;
- 5- $\{2-\overline{4}-(N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida, p.f. 150-152°C;
- 5 5- $\{2-\overline{4}-(4,N\text{-dimetilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida, p.f. 123-126°C;
- 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-cloro-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida, p.f. 127°C;
- 10 5- $\{2-\overline{4}-(3\text{-cloro-}4\text{-metoxi-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-fluoro-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-hidroxi-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 15 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-metoxi-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-nitro-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-amino-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 20 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-acetamido-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-metilamino-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-hidroxietil}\}$ salicilamida;
- 25 5- $\{2-\overline{4}-(4\text{-metansulfonamido-}N\text{-metilanilino})-2\text{-butilamino}\overline{7}-1\text{-}$

hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(4-trifluorometil-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorometil-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(3-metoxi-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxi-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(2,N-dimetilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(2-cloro-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(4-etoxi-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(4-isopropil-N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-2-metiletyl}salicilamida;

5- $\sqrt{2}$ -(4-anilino-2-butilamino)-1-hidroxietyl/salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(N-metansulfonilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(N-acetilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5-{2- $\sqrt{4}$ -(N-(2,2,2-trifluoroetyl)anilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hi-

droxietyl}salicilamida;

5- $\{2-\sqrt{4}-(N\text{-etilanolino})-2\text{-butilamino}\}$ -1-hidroxietyl}salicil-
amida;

5- $\{2-\sqrt{3}-(N\text{-metilanolino})-2\text{-propilamino}\}$ -1-hidroxietyl}salicil-
amida, p.f. 143-145°C;

5- $\{2-\sqrt{3}-(N, 4\text{-dimetilanolino})-2\text{-propilamino}\}$ -1-hidroxietyl}
salicilamida;

5- $\sqrt{2}-(3\text{-anolino}-2\text{-propilamino})$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5- $\{2-\sqrt{5}-(N\text{-metilanolino})-2\text{-pentilamino}\}$ -1-hidroxietyl}salicil-
amida, p.f. 155-157°C;

5- $\{2-\sqrt{5}-(N, 4\text{-dimetilanolino})-2\text{-pentilamino}\}$ -1-hidroxietyl}
salicilamida;

5- $\sqrt{2}-(5\text{-anolino}-2\text{-pentilamino})$ -1-hidroxietyl}salicilamida,
p.f. 138-140°C;

5- $\{2-\sqrt{6}-(N\text{-metilanolino})-2\text{-hexilamino}\}$ -1-hidroxietyl}salicil-
amida, p.f. 157-160°C;

5- $\{2-\sqrt{6}-(N, 4\text{-dimetilanolino})-2\text{-hexilamino}\}$ -1-hidroxietyl}
salicilamida;

5- $\sqrt{2}-(6\text{-anolino}-2\text{-hexilamino})$ -1-hidroxietyl}salicilamida;

5- $\{2-\sqrt{4}-(N\text{-metilanolino})-2\text{-}(3\text{-metil})\text{butilamino}\}$ -1-hidroxietyl}
salicilamida;

5- $\{2-\sqrt{4}-(N\text{-metilanolino})-2\text{-pentilamino}\}$ -1-hidroxietyl}salicil-
amida;

5- $\{2-\sqrt{3}-(N\text{-metilanolino})-2\text{-butilamino}\}$ -1-hidroxietyl}salicil-
amida;

2-metoxi-5-{2-[4-(N-metilanilino)-2-butilamino]-1-hidroxi-etil} benzamida;

2-(2-etoxi)etoxi-5-{2-[4-(N-metilanilino)-2-butilamino]-1-hidroxi-etil} benzamida;

5 2-(2-hidroxi)etoxi-5-{2-[4-(N-metilanilino)-2-butilamino]-1-hidroxi-etil} benzamida;

5-{2-[4-(N-metilanilino)-2-butilamino]-1-hidroxi-etil}-N-metilsalicilamida; y

10 5-{2-[4-(N-metilanilino)-2-butilamino]-1-hidroxi-etil}-N-etilsalicilamida.

Los compuestos de la fórmula I pueden aislarse mediante los procedimientos antes mencionados en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de esta invención poseen uno o más átomos de carbono asimétricos y se producen mediante los procedimientos precedentes como mezclas estereoisoméricas. Los compuestos pueden utilizarse como mezclas o por separado en sus formas puras enantioméricas y diastereoisoméricas usando métodos convencionales para la separación de tales mezclas, tal como cristalización fraccionada y cromatografía por ejemplo sobre gel de sílice. Además, puede obtenerse un diastereoisómero deseado mediante síntesis usando componentes quirales puros.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Algunas de las anilino-alcanonas usadas como materiales de partida de los ejemplos se prepararon de acuerdo con Craig et al., J. Org. Chem., 29, 410 (1964).

EJEMPLO 1

5 5-(2- $\sqrt{4}$ -(N-metilanilino)-2-butilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl)salicilamida

A una solución de 3,92 g (20 mmol) 5-(2-amino-1-hidroxietyl)-salicilamida y 3,54 g (20 mmol) de 4-(N-metilanilino)-2-butanona en 100 ml de etanol se agregan 1,26 g (20 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita durante 16 horas, se concentra, y se reparte entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio 1N. Se seca y se concentra la capa orgánica. Se recristaliza el residuo a partir de metanol para proporcionar un sólido blanco, p.f. 150-152°C.

15

EJEMPLO 2

5-(2- $\sqrt{3}$ -(N-metilanilino)-2-propilamino $\sqrt{7}$ -1-hidroxietyl)salicilamida

A una solución de 20 mmol de 5-(2-amino-1-hidroxietyl)-salicilamida y 3,26 g (20 mmol) de N-metilanilino-acetona en 100 ml de metanol se agregan 2,51 g (40 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita durante 16 horas, se concentra, y se reparte entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio 1N. Se seca y se concentra la capa orgánica. Se disuelve la espuma resultante en cloroformo y se lava con agua. Se separa por filtración el sólido que se forma y se recristaliza a

25

partir de acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco, p.f. 143-145°C.

EJEMPLO 3

5-{2-/5-(N-metilanilino)-2-pentilamino7-1-hidroxietyl}salicil-
amida

(a) 5-(N-metilanilino)-2-pentanona

A 49,4 g (0,30 mol) de 5-cloro-2-pentanona etilen cetal y 64,2 g (0,60 mol) de N-metilanilina en 100 ml de tolueno se agregan 27,7 g (0,33 mol) de bicarbonato de sodio y 2,0 g de yoduro de potasio. Se refluja con un separador de agua durante una noche. Se deja enfriar, se filtra, y se concentra. Se destila a 50°C/0,1 mm para eliminar N-metilanilina. Se agita el líquido residual con 175 ml de ácido clorhídrico 1N durante 2 horas. Se neutraliza con bicarbonato de sodio y se extrae con éter. Se seca, se concentra y se destila para recoger una fracción de p.e. 103-110°C/0,1 mm.

(b) 5-{2-/5-(N-metilanilino)-2-pentilamino7-1-hidroxietyl}salicilamida

Se combina la cetona anterior (4,3 g; 21 mmol) con 20 mmol de 5-(2-amino-1-hidroxietyl)salicilamida y 2,0 g de Pd/C al 10% en 200 ml de metanol. Se hidrogena a 4,2 kg cm⁻² durante 20 horas. Se separa por filtración el catalizador, se concentra, y se reparte el residuo entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio 1N. La capa orgánica se deposita en forma de sólido. Se separa por filtración y se recrista-

liza a partir de metanol para proporcionar un sólido blanco, p.f. 155-157°C.

EJEMPLO 4

5-{2-√4-(4-cloro-N-metilanilino)-2-butilamino/1-hidroxietyl}
5 salicilamida

A una solución de 20 mmol de 5-(2-amino-1-hidroxietyl)-salicilamida y 4,22 g (20 mmol) de 4-(4-cloro-N-metilanilino)-2-butanona (p.f. 60-61°C) en 100 ml de metanol se agregan 2,52 g (40 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita durante 6 días, se concentra, y se reparte entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio 1N. Se lava la capa orgánica con ácido clorhídrico 1N. Se neutraliza la porción acuosa con bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca, se concentra, y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar un sólido blanco, p.f. 127-129°C.

EJEMPLO 5

5-{2-√4-(4,N-dimetilanilino)-2-butilamino/1-hidroxietyl}
20 salicilamida

A una solución de 20 mmol de 5-(2-amino-1-hidroxietyl)-salicilamida y 5,7 g (30 mmol) de 4-(N,4-dimetilanilino)-2-butanona (p.e. 93-6°C/0,1 mm) en 150 ml de metanol, se agregan 1,9 g (30 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Después de 20 horas se concentra, y se reparte entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio 1N. Se seca y se concentra. Se

calienta la espuma con acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco, p.f. 123-126°C.

EJEMPLO 6

5-{2-/6-(N-metilanilino)-2-hexilamino/1-hidroxietyl}salicilamida

5

(a) 2-Benciloxi-5-{2-/N-bencil-6-(N-metilanilino)-2-hexilamino/1-hidroxietyl}benzamida

10

A N-(5-bencilaminohexil)-N-metilanilina (3,06 g = 10 mmol) y 3,48 g (10 mmol) de 2-benciloxi-5-bromoacetilbenzamida en 35 ml de dimetilformamida, se agregan 2,70 g (20 mmol) de carbonato de potasio. Se agita durante 20 horas, y se vierte en 150 ml de agua. Se deja sedimentar la goma, se decanta, y se disuelve la goma en éter. Se extrae con ácido clorhídrico 1N y luego se neutraliza con bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se concentra, y el aceite se disuelve en 50 ml de etanol. Se agrega 0,3 g (8 mmol) de borohidruro de sodio, se agita durante 20 horas, y se concentra. Se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio 1N. Se seca la capa orgánica y se concentra para proporcionar una espuma amarilla.

15

20

(b) 5-{2-/6-(N-metilanilino)-2-hexilamino/1-hidroxietyl}salicilamida

25

Se agrega la amina anterior a 250 ml de etanol que contiene 1,0 g de Pd/C al 5%. Se hidrogena a 4,2 kg cm⁻² durante 20 horas, se filtra y se concentra.

Se recristaliza el sólido pegajoso a partir de metanol para proporcionar un sólido blanco, p.f. 157-160°C.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares y particularmente para el tratamiento de hipertensión en los mamíferos. Se administran de preferencia en forma oral pero también pueden administrarse mediante inyección. Los ensayos de laboratorio indican que la dosis eficaz (DE_{50}) por administración oral para un compuesto de la presente invención estará típicamente dentro de la gama de 0,05 a 10 mg/kg por peso del mamífero.

La invención proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de fórmula I o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, conjuntamente con un portador farmacéutico o excipiente.

Las composiciones están de preferencia en forma de unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, cápsulas, o preparaciones inyectables en ampollas. Las composiciones pueden también estar en forma de jarabes, elixires o suspensiones. La dosificación diaria requerida puede administrarse en dosis únicas o divididas.

La dosis exacta para ser administrada dependerá por supuesto de varios factores tales como el compuesto empleado en particular, la edad y el peso del mamífero y la respuesta individual.

Las unidades de dosificación contienen de preferencia de 2 a 500 mg., preferentemente 25 a 250 mg. de ingrediente activo de la fórmula I (o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables).

5 Son portadores farmacéuticamente aceptables típicos para ser usados en las formulaciones descritas antes los siguientes: azúcares tales como lactosa, sucrosa, manitol y sorbitol; almidones tales como almidón de maíz, almidón de tapioca y almidón de papa; celulosa y derivados tales como carboximetil celulosa, 10 etil celulosa y metil celulosa de sodio; fosfatos de calcio tales como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio, sulfato de calcio; polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; ácido esteárico; estearato de metales alcalinotérreo tales como estearato de magnesio y estearato de calcio;

15 aceites vegetales sales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; surfactantes no iónicos, catiónicos y aniónicos, polímeros de etilenglicol; β -ciclodextrina; alcoholes grasos; sólidos de cereales hidrolizados; y otros rellenos compatibles no tóxicos, 20 aglutinantes, desintegrantes, y los lubricantes usados comúnmente en las formulaciones farmacéuticas.

En el tratamiento de ciertos pacientes con los compuestos de esta invención, puede resultar deseable incluir otros ingredientes farmacéuticamente activos en la misma composición. Por 25 ejemplo, el tratar pacientes en los cuales la retención de sal

y agua es un problema, pueden incluirse cantidades eficaces de un diurético por ejemplo hidrocortizida o triclorometiazida.

Formulaciones Farmacéuticas

En los siguientes ejemplos, el ingrediente activo es de preferencia 5- { 2-[5-(N-metil-anilino)-2-butil-amino]-1-hidroxi-etil } salicilamida o su sal farmacéuticamente aceptable, pero puede substituirse también por una cantidad equivalente de otro compuesto (o más de un compuesto) de fórmula I, especialmente uno de los compuestos aquí nombrados:

10	<u>Solución Inyectable:</u>	<u>mg/ml</u>
	Ingrediente activo	5,00
	Metil p-hidroxibenzoato	0,80
	Propil p-hidroxibenzoato	0,10
	Edetato disódico	0,10
15	Monohidrato de ácido cítrico	0,08
	Dextrosa	40,00
	Agua para inyección hasta	1,0 ml.

Procedimiento de preparación:

Se disuelve el p-hidroxibenzoato en una porción de agua para inyección a 60-70°C., y se enfría la solución a 25-35°C. Se cargan y disuelven todos los otros excipientes y el ingrediente activo. Se lleva la solución a un volumen final, se filtra a través de una membrana esterilizante y se pone en recipientes esterilizados.

Formulaciones orales:

25 a) Cápsulas:

<u>Fórmula</u>	Cantidades por cápsula	
	(mg)	(mg)
Ingrediente activo	250,0	125,0
Lactosa	173,0	86,5
Almidón de maíz	75,0	37,5
5 Estearato de magnesio	2,0	1,0
	<u>500,0</u>	<u>250,0</u>

Procedimiento de preparación:

Se mezcla el ingrediente activo, lactosa y almidón de maíz hasta que está uniforme; luego se mezcla el estearato de magnesio en el polvo resultante. Se encapsula la mezcla en cápsulas de ge-
 10 latina dura de 2 piezas de un tamaño adecuado.

b) Tabletas

<u>Fórmula</u>	Cantidades por tableta	
	(mg)	(mg)
15 Ingrediente activo	250,0	125,0
Lactosa	161,0	80,5
Almidón de maíz	12,0	6,0
Agua (por mil tabletas)	(120 ml evapora- dos)	(60 ml eva- porados)
Almidón de maíz	75,0	37,5
20 Estearato de magnesio	2,0	1,0
	<u>500,0</u>	<u>250,0</u>

Procedimiento de preparación:

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa hasta que es-
 25 tá uniforme; se mezcla la cantidad más pequeña del almidón de maíz

con el agua y se agrega la pasta de almidón de maíz resultante, luego se mezcla hasta que se forma una masa húmeda uniforme.

Se agrega el almidón de maíz restante a la masa húmeda resultante se mezcla hasta que se obtienen gránulos uniformes. Se tamizan los
5 granos a través de una máquina trituradora adecuada, usando un tamiz de acero inoxidable de 2 cm. Se secan los gránulos triturados en un horno de secado adecuado hasta que se obtiene el contenido de humedad deseado. Se trituran los gránulos secados a través de una máquina trituradora adecuada usando un tamiz de acero inoxidable
10 dable de malla 16. Se mezcla en el estearato de magnesio y se comprime la mezcla resultante en tabletas del tamaño, espesor, dureza y desintegración adecuada.

1

REIVINDICACIONES

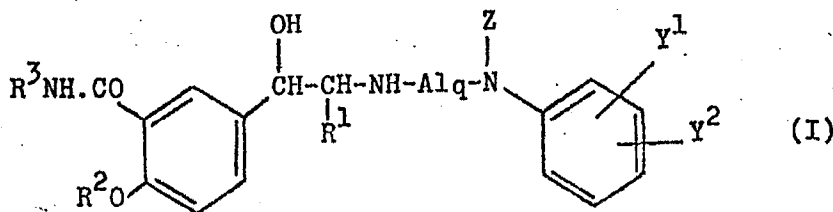
5

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:

10

1a.- Un procedimiento para preparar salicilamidas de la fórmula

15



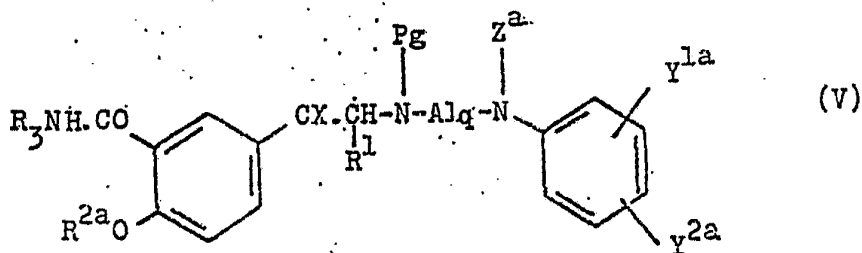
20

donde R^1 y R^3 son independientemente átomos de hidrógeno o grupos de alquilo inferior; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior o hidroxi alquilo inferior; Alq es un puente de alquilo cíclico o acíclico que contiene 2-10 átomos de carbono, con la condición de que hay 2-6 átomos de carbono que separan los átomos de nitrógeno que puentea; Z es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior, alcanofilo inferior, alquil sulfonilo inferior, arilsulfonilo, alcoxi inferior alquilo inferior, 2,2,2-trifluoroctilo o bencilo; e Y^1 e Y^2 son independientemente átomos de hidrógeno o halógeno o grupos hidroxilo, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi

25

30

inferior, nitro, amino no sustituido, monoalquilo inferior amino, di-alquilo inferior amino, alcanofilo inferior amino, alquilo inferior sulfonilamino, arilsulfonilamino, N-alquilo inferior-N-alcanofilo inferior amino o N-alquilo inferior-N-alquilo inferior sulfonilamino; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanofiloamino inferior que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado por que un compuesto de la fórmula



donde X es un átomo de oxígeno o (H,OH), Alq, R¹ y R³ son tal como se han definido anteriormente, Pg es un átomo de hidrógeno o un grupo protector reductivamente eliminable, R^{2a} y Z^a son respectivamente R² y Z definidos anteriormente o un grupo protector reductivamente eliminable, y Y^{1a} e Y^{2a} son Y¹ e Y² definidos anteriormente, o un grupo hidroxilo o amino (incluyendo grupos amino no sustituidos y mono-sustituidos, pero excluyendo los grupos amino di-sustituidos, definidos anteriormente para Y¹ o Y²) que llevan un grupo protector reductivamente eliminable; siempre que cuando R^{2a}, Pg, Z^a, Y^{1a} y Y^{2a} son respectivamente los grupos R², H, Z, Y¹ e Y², entonces X es un átomo de oxígeno; se reduce en un solvente apropiado.

1 1ª, caracterizado porque X es un átomo de oxígeno y la reducción del grupo CX al grupo CHOH se efectúa mediante borohidruro en un alcohol miscible en agua tal como solvente.

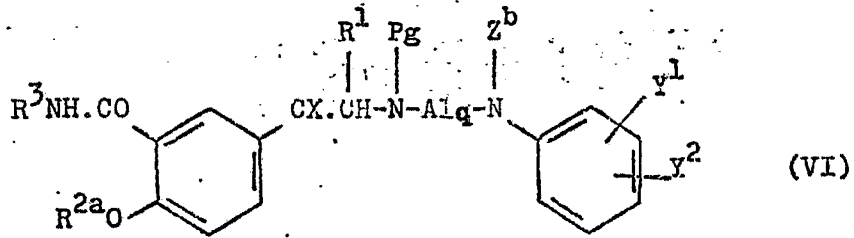
5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque la reducción se efectúa mediante borohidruro de sodio en metanol, etanol o isopropanol.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es un átomo de oxígeno y/o por lo menos un grupo protector reductivamente eliminable está presente en Y^{1a} y Y^{2a} o como R^{2a}, Pg y Z^a con la condición de que ninguno de Y¹ ni Y² es un grupo nitro y Z no es un grupo bencilo y porque la reducción se efectúa mediante hidrógeno y un catalizador en presencia de un solvente orgánico.

15 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque la reducción se efectúa mediante hidrógeno y paladio en alcohol inferior.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª o reivindicación 5ª, caracterizado porque el grupo protector reductivamente eliminable puede estar presente en Y^{1a} o Y^{2a} o puede estar presente como R^{2a}, Pg o Z^a y que está seleccionado entre grupos bencilo, bencihidrilo, tritilo y benciloxicarbonilo.

25 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula



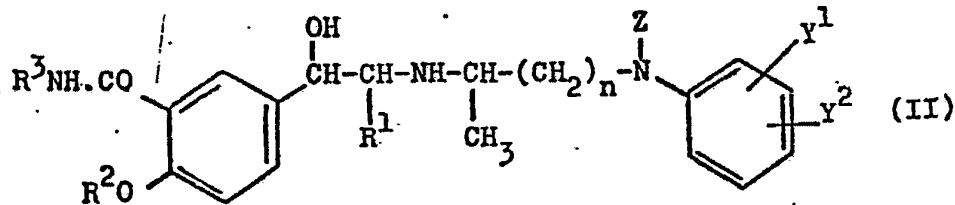
5

en donde X, R^{2a}, Pg, R¹, R³, Alq, Y¹ e Y² son tal como se han definido en la reivindicación 1ª y Z^b es el grupo Z que se ha definido en la reivindicación 1ª distinto del grupo bencilo, con la condición de que cuando R^{2a} y Pg son R² y un átomo de hidrógeno, respectivamente, entonces X es un átomo de oxígeno.

15

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque el puente Alq es un grupo alquileo acíclico.

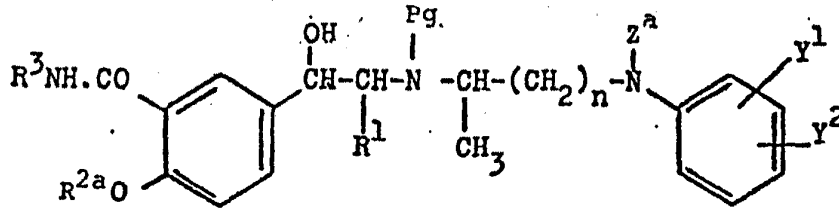
9ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en que se prepara un compuesto de la fórmula



25

en donde n es 1-4, y R¹, R², R³, Z, Y¹ e Y² son como se definen en la reivindicación 1ª (un subgrupo de los compuestos de fórmula I), caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula

1



5

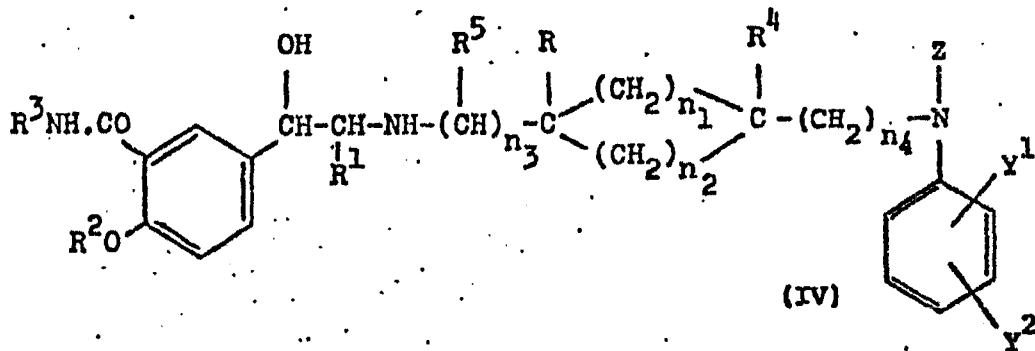
en donde n es 1 a 4, y R^1 , R^2 , R^3 , Pg , Y^1 , Y^2 y Z^a son como se definen en la reivindicación 1ª (con la condición de que al menos uno de R^{2a} , Pg y Z^a sea diferente de R^2 , H y Z respectivamente).

10

10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9ª, caracterizado porque n es 2.

11ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, en que se prepara un compuesto de la fórmula

15



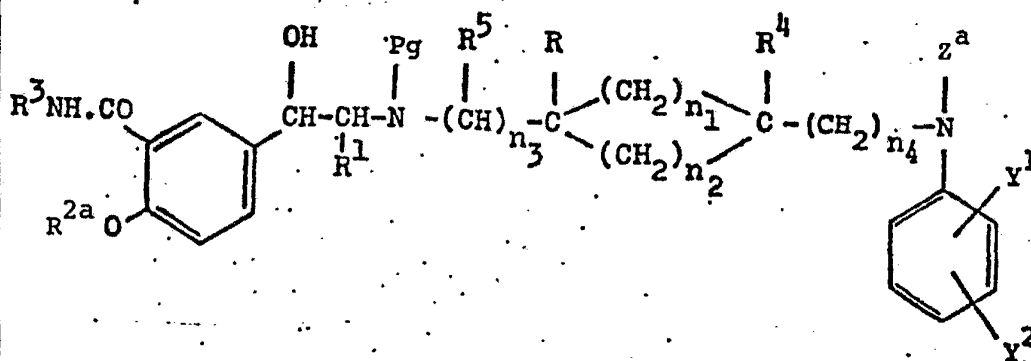
20

(un subgrupo de los compuestos de fórmula I), en donde n_1 es 0-2, n_2 es 1-5, n_1+n_2 es 2-6, n_3 y n_4 son independientemente 0 ó 1, R , R^4 y R^5 son independientemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo inferior siempre que el número total de átomos de carbono en el puente Alq no exceda de diez, y R^1 , R^2 , R^3 , Z , Y^1 e Y^2 son tal como se han definido en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se reduce un com-

25

30

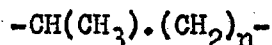
1 puesto de la fórmula



10 en donde n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R, R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, y Pg, R^1 , R^{2a} , R^3 , Y^1 , Y^2 y Z^a son tal como se han definido en la reivindicación 1ª.

15 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizado porque R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno y R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque R^1 , R^2 , R^3 e Y^1 son átomos de hidrógeno, Y^2 es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno o halógeno, Z es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo y Alq es un grupo trimetileno, tetrametileno o 1,4-ciclohexileno o un grupo de la fórmula



25 donde n es 1 - 4.

30 14ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en que se prepara 5- { 2-√3-(N-metilanilino)-2-propilamino/1-hidroxietyl } salicilamida, es decir un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce por hidrogenación 2-benciloxi-5- { N-bencil-√3-(N-metilanilino)-2-

1 -propil/ amino-1-hidroxietyl } benzamida, es decir un compues-
to de fórmula V.

15 15a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1a, en que se prepara 5- { 2-5-(N-metilanilino)-2-
-pentil/ amino-1-hidroxietyl } salicilamida, es decir un com-
puesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce por hi-
drogenación 2-benciloxi-5- { N-bencil-5-(N-metilanilino)-
-2-pentil/ amino-1-hidroxietyl } benzamida, es decir un com-
puesto de fórmula V.

10 16a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1a, en que se prepara 5- { 2-4-(N-metilanilino)-2-
-butil/ amino-1-hidroxietyl } salicilamida, es decir un com-
puesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce por hi-
drogenación 2-benciloxi-5- { N-bencil-4-(N-metilanilino)-2-
15 -butil/ amino-1-hidroxietyl } benzamida, es decir un compues-
to de fórmula V.

20 17a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1a, en que se prepara 5- { 2-4,N-dimetilanilino)-2-
-butil/ amino-1-hidroxietyl } salicilamida, es decir un com-
puesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce por hi-
drogenación 2-benciloxi-5- { N-bencil-4-(4,N-dimetilanili-
no)-2-butil/ amino-1-hidroxietyl } benzamida, es decir un
compuesto de fórmula V.

25 18a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1a, en que se prepara 5- { 2-4-(4-cloro-N-metilani-
lino)-2-butil/ amino-1-hidroxietyl } salicilamida, es decir
un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce
por hidrogenación 2-benciloxi-5- { N-bencil-4-(4-cloro-N-
-metilanilino)-2-butil/ amino-1-hidroxietyl } benzamida, es
30 decir un compuesto de fórmula V.

1 19ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que se prepara 5- { 2- $\overline{4}$ -(4-fluoro-N-metilani-
lino)-2-butilamino $\overline{7}$ -1-hidroxietyl } salicilamida, es decir
5 un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce
por hidrogenación 2-benciloxi-5- { N-bencil- $\overline{4}$ -(4-fluoro-N-
-metilamilino)-2-butyl $\overline{7}$ amino-1-hidroxietyl } benzamida, es
decir un compuesto de fórmula V.

10 20ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 19ª, caracterizado porque el
compuesto de la fórmula I se aísla en forma de la base libre.

21ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 19ª, caracterizado porque el
compuesto de la fórmula I se aísla en forma de una sal de
adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 22ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 21ª, caracterizado porque la sal de adición de ácido
se forma con ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, brom-
hídrico, sulfámico, cítrico, láctico, oleico, succínico,
tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico o ascór-
20 bico.

23ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 22ª, caracterizado porque el
compuesto de fórmula I o la sal de adición de ácido del mis-
mo se aísla en forma de un racemato o de diastereoisómeros
25 o enantiómeros separados.

24ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALICILAMIDAS.

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

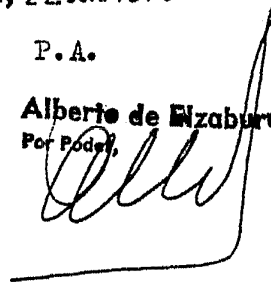
1

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

Madrid, 22 JUN 1979

P. A.

Alberto de Ezaburu
Por Poder,



5

10

15

20

25

30
19069

VAL