



3 3 0 7 0 5

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

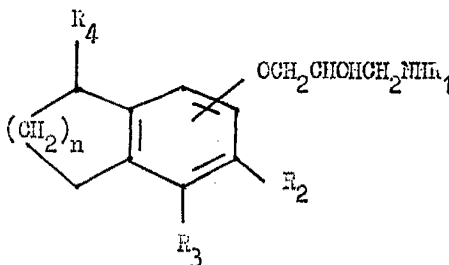
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ARILOXI-2-HIDROXI-3-AMINO PROPANOS SUSTITUIDOS".

Memoria descriptiva

El invento se refiere a la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-aminopropanos sustituidos racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general



en la que n es el número 1 ó 2 y R<sub>1</sub> significa el grupo isopropilo o el

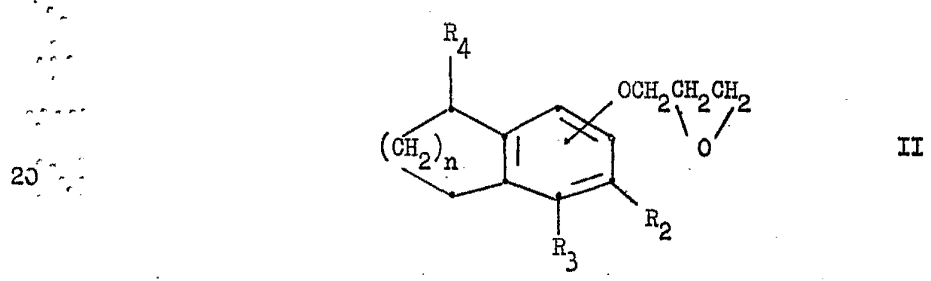
**POOR  
QUALITY**



10 grupos butilo terciario,  $R_2$  es hidrógeno, halógeno o metilo,  $R_3$  y  $R_4$  (que pueden ser iguales o diferentes) representan hidrógeno o metilo, con la condición de que al menos uno de los restos  $R_2 - R_4$  sea distinto del hidrógeno.

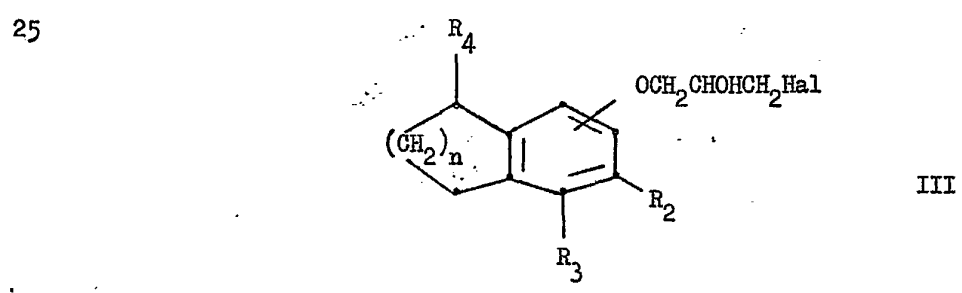
Estos compuestos se preparan según métodos usuales, por ejemplo según los métodos descritos en la Memoria de la Patente belga N<sup>o</sup> 652.336. Ha resultado especialmente convenientes los siguientes procedimientos:

15 1) Reacción de un epóxido de la fórmula general



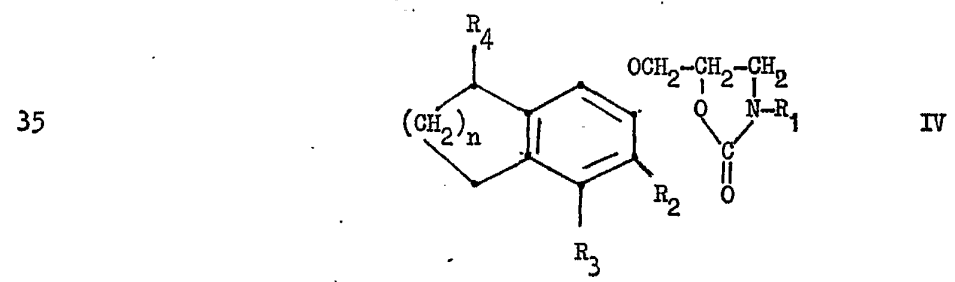
donde  $R_2 - R_4$  y  $n$  tienen la significación antes indicada, con isopropilamina o butilamina terc.;

2) Reacción de un compuesto halogenado de la fórmula



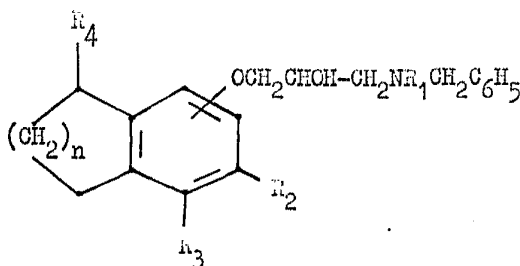
30 en la que  $R_2 - R_4$  y  $n$  tienen la significación antes indicada y Hal significa un átomo de halógeno, con isopropilamina o butilamina terc.;

3) Hidrólisis de una oxazolidona de la fórmula general





en la que  $R_1 - R_4$  y  $n$  tienen la significación antes indicada, con álcalis;  
4) Hidrogenolisis de una amina terciaria de la fórmula



45 donde  $n$  y  $R_1 - R_4$  tienen la significación antes indicada.

Todos los compuestos de partida pueden obtenerse según procedimientos conocidos.

50 El desdoblamiento de los racematos según la fórmula I se obtiene por métodos usuales, por ejemplo, por la formación de sales con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales como ácido (+) o (-)-canfor-10-sulfónico o ácido (+) o (-) O,O-dibenzoiltartárico.

55 Las sustancias de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas. Provocan bradicardia y actúan al mismo tiempo como antagonistas de la N-isopropil-noradrenalina. La taquicardia provocada por la N-isopropil-noradrenalina puede ser reprimida (o anulada) por la previa administración de uno de los compuestos de acuerdo con el invento; las arritmias cardíacas pueden ser por ejemplo compensadas con los compuestos de acuerdo con el invento. Con las sustancias de acuerdo con el invento  
60 se logra bloquear el sistema nervioso simpático del corazón, lo que no era posible hasta ahora con medios quimioterapéuticos. Como campos de indicación se tienen: alta presión sanguínea, angina de pecho, arritmias cardíacas, intoxicación por digital, y paragangliomas o feocromocitomas.

65 Además de la actividad beta-adrenolítica, los compuestos que pueden obtenerse según el invento tienen, además, propiedades anticonvulsivas y antidiabéticas. Han de recalcarse en especial aquellos compuestos en que  $R_4$  significa el resto metilo. Un compuesto especialmente valioso es el 1-[(3,6-dimetil)-4-indanoxi]-2-hidroxi-3-isopropil-aminopropano.

Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el invento pueden



70 emplearse en formas de aplicación conocidas en general, por ejemplo, comprimi-  
dos, tabletas, grageas, supositorios, polvos, soluciones para inyectables,  
etc., que pueden prepararse utilizando las usuales sustancias auxiliares y  
excipientes según métodos galénicos usualmente conocidos. Son apropiadas  
75 en especial las formas difícilmente solubles para acción duradera. Para la  
preparación de formas de empleo apropiadas se utilizan en general las sales  
por adición con ácidos fisiológicamente aceptables. También son aptos para  
empleo oral los acetales desdoblables por los ácidos gástricos. Ácidos apro-  
piados para la formación de sales son, por ejemplo, el clorhídrico, el fos-  
fórico, el tartárico, el ascórbico, la 3-clorotecofilina, etc.

80 Los ejemplos siguientes aclararán el invento.

Ejemplo 1

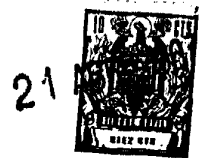
7,3 g de 1-hidroxí-3-metiltetralina (0,045 moles) se disuelven en 75 ml  
de etanol, se añaden 9,2 ml de epíclorhidrina y, con agitación, se adicio-  
na gota a gota una solución de 1,26 g de sodio (0,05 moles) en 30 ml de al-  
85 cohol. Luego, se hierve a reflujo 3-4 horas y a continuación se elimina el  
disolvente por destilación. El residuo se extrae con éter, lava con agua,  
seca sobre sulfato sódico y el éter es evaporado con vacío. El residuo bru-  
to (10,2 g) se disuelve en 60 ml de metanol y 6 ml de agua y se le añaden  
12 g de isopropilamina. Después de reposar 20 horas a 20°, se calienta du-  
90 rante 3 horas a unos 50° y luego se concentra con vacío. La base que queda  
en el residuo se recoge en éter y se precipita con ácido clorhídrico eté-  
rico. Los cristales brutos se recristalizan en etanol-éter. Se obtienen  
4,2 g (43,3% de la teoría) de clorhidrato de 1-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-  
1-naftoxi)-2-hidroxí-3-isopropilaminopropano, de p. de f. 157-158°.

95 Ejemplo 2

20,3 g (0,1 moles) de 1-(6-metil-4-indaniloxi)-propilenóxido-2,3 se  
disuelven en 150 ml de metanol, se añaden 29,6 g de isopropilamina (0,5  
moles), se deja reposar 12 horas a temperatura ambiente, se calienta 3-4  
horas a reflujo y se elabora como se ha indicado anteriormente. Se obtie-  
100 nen 10,4 g (30% de la teoría) de clorhidrato de 1-(6-metil-4-indaniloxi)-  
2-hidroxí-3-isopropilaminopropano, de p. de f. 129-131,5°.

Ejemplo 3

21,7 g (0,1 moles) de 1-(3,6-dimetil-4-indaniloxi)-propilenóxido-2,3  
se disuelven en 150 ml de etanol, se añaden 30 g (0,5 moles) de isopro-



105. pilamina y se deja reposar 20 horas a 20°. Luego, se calienta durante 3 horas a 55-60° y se elabora como en el ejemplo 1. Se obtienen 12,3 g (39% de la teoría) de clorhidrato de 1-[(3,6-dimetil)-4-indanoxi]-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, de p. de f. 145-146°.

Ejemplos farmacéuticos

110

Comprimidos:

Clorhidrato de 1-(6'-metil-4'-indaniloxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano .....	20 mg.
Fosfato de calcio .....	189 mg.
Fécula de maíz .....	194 mg.
115. Acido silícico coloidal .....	19 mg.
Polivinilpirrolidona .....	6 mg.
Almidón soluble .....	10 mg.
Estearato de magnesio .....	2 mg.
	<hr/>
	440 mg.

120

Preparación:

Se mezcla la sustancia activa con las materias auxiliares y se granula. El granulado se transforma en forma usual en comprimidos.

Solución inyectable:

125. Clorhidrato de 1-(3'-metil-5',6',7',8'-tetrahidro-1-naftoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano .....	10,0 mg.
NaCl .....	5,5 mg.
Agua bidestilada .....	hasta 1,0 ml.

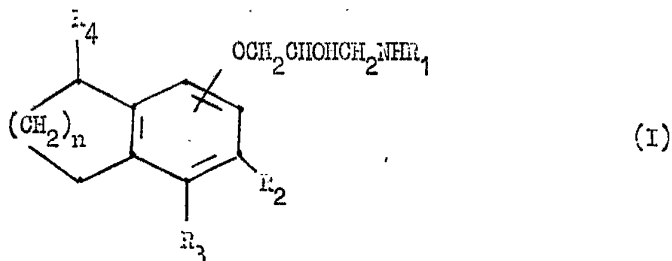
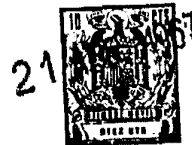
Esta solicitud corresponde a las presentadas en Gran Bretaña el 1 de Septiembre de 1.965, bajo el número 37 347/65 y en Alemania el 13 de Enero de 1.966 con el número B 85 392 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

130

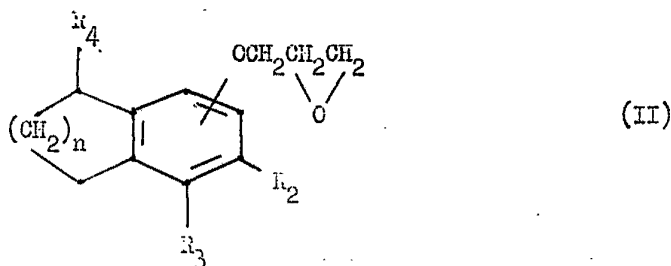
REIVINDICACIONES

=====

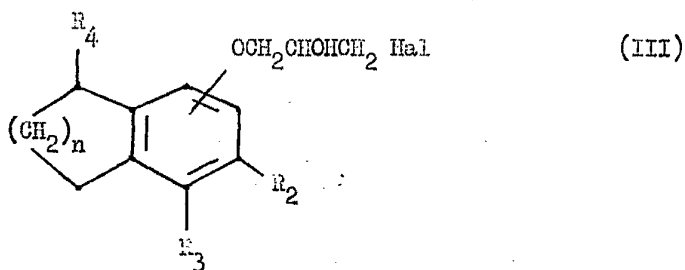
135. 1). Procedimiento para la preparación de nuevos 1-amiloxi-2-hidroxi-3-amino-propanos sustituidos racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general



145 en la que  $n$  es el número 1 ó 2, y  $R_1$  significa los grupos isopropilo o butilo terc.,  $R_2$  es hidrógeno, halógeno o metilo,  $R_3$  y  $R_4$  (que pueden ser iguales o diferentes) significan hidrógeno o metilo, con la condición de que al menos uno de los restos  $R_2 - R_4$  sea distinto de hidrógeno, así como de sus sales por adición con ácidos fisiológicamente tolerables, caracterizado porque un epóxido de la fórmula general



155 en la que  $R_2 - R_4$  y  $n$  poseen la significación antes dicha, se hace reaccionar con isopropilamina o butilamina terc., o porque un compuesto halogenado de la fórmula

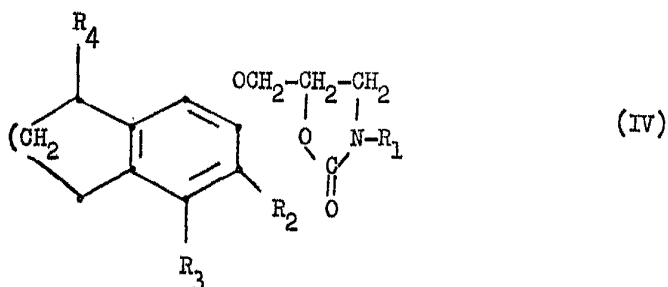


en la que  $R_2 - R_4$  y  $n$  poseen la significación antes dicha y Hal significa



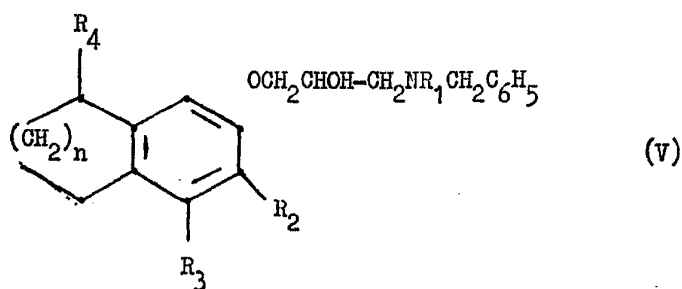
un átomo de halógeno, se hace reaccionar con isopropilamina o butilamina terci., o porque una oxazolidona de la fórmula general

165



170 donde  $R_1 - R_4$  poseen la significación antes dicha, se hidroliza con álcalis, o porque una amina terciaria de la fórmula general

175



180 donde  $n$  y  $R_1 - R_4$  poseen la significación antes dicha, se somete a hidrogenolisis, y porque, eventualmente, los racematos obtenidos se desdoblan según métodos usuales en sus componentes ópticamente activos y porque, eventualmente, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ARILOXI-2-HIDROXI-3-AMINOPROPANOS SUSTITUIDOS".

185 Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 29 de Agosto de 1.966