



10 R un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia el grupo isopropilo o el grupo butilo terciario;

R₁ un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alcoholo inferior, con preferencia el grupo metilo;

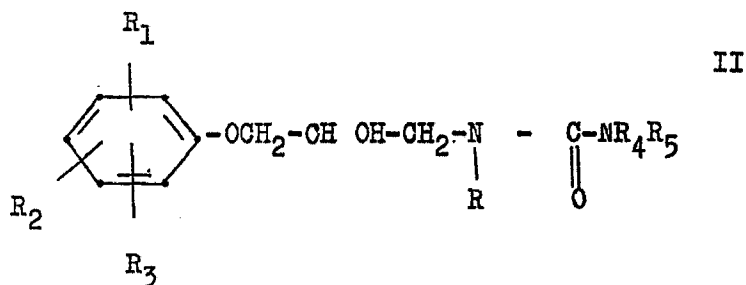
15 R₂ un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior, con preferencia el grupo metilo, o el grupo trifluorometilo

y

R₃ el grupo ciano (-C≡N)

Los nuevos compuestos pueden producirse en la forma siguiente:

20 g) Hidrólisis o pirólisis de un derivado de urea de fórmula



25

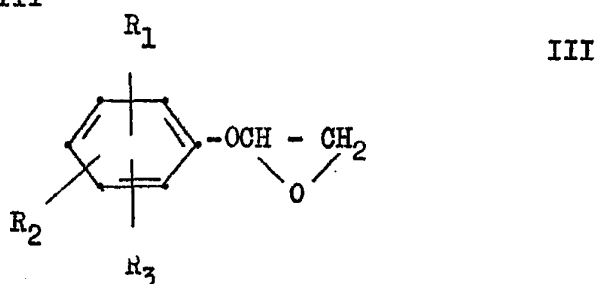
donde R y R₁ a R₃ tienen, los significados arriba indicados y R₄ así como R₅ que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, o un grupo alcoholo, con preferencia alcoholo inferior, un grupo aralcoholo o un grupo arilo, con preferencia el grupo fenilo, por medio de bases o ácidos
30 enérgicos, tales como NaOH o HCl.



Los compuestos de partida para el procedimiento son en parte conocidos ya, y en parte pueden obtenerse por métodos usuales, partiéndose casi siempre de epóxidos de fórmula III

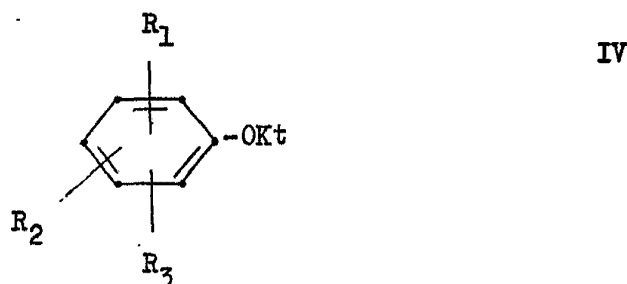
35

40



Donde R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados o de compuestos de la fórmula general

45



50

donde R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados y Kt representa hidrógeno o un catión (por ejemplo, un ión de metal alcalino).

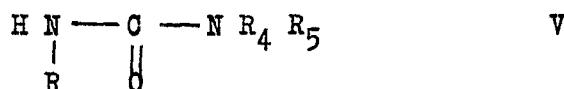
55

Aquellos compuestos de fórmula IV, en que R_3 representa un grupo ciano, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes en que R_3 representa un grupo amino por medio de la reacción de Sandmeyer; sin embargo, también pueden obtenerse a partir de los correspondientes aldehído-fenoles o fenolatos por reacción con sales de hidroxilamina y eliminación subsiguiente de agua del grupo $-CH = NOH-$ al grupo -



60 CN. Los epóxidos de fórmula III pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar estos últimos con epíclorhidrina. Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse según chemical abstracts vol 58 página 3.537 e. 1962 por reacción de epóxidos de fórmula III con derivados de urea de fórmula

65



donde R, R₄ y R₅ tienen los significados antes indicados

Los compuestos de fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico en el grupo -CHOH y se presentan, por tanto, en forma de racematos así como en la forma de antípodos ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden obtenerse usando compuestos de partida ópticamente activos o separados los racematos obtenidos de la manera habitual, por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-tartárico o de ácido bromocanfo-sulfónico, en sus antípodos ópticos.

70

75

Los compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento pueden, si se desea, convertirse en sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de la manera usual, Los ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metano-sulfónico, ácido maléico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico o la 8-cloroteofilina.

80

85



Los compuestos de fórmula general I o, respectivamente, sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tienen valiosas propiedades terapéuticas, en especial beta-adrenolíticas y, por tanto, pueden emplearse, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de las coronarias y para el tratamiento de la arritmia cardíaca, en especial de la taquicardia, de los seres humanos. Las propiedades depresoras de la presión sanguínea de los compuestos son también interesantes desde el punto de vista terapéutico. Aquellos compuestos de fórmula I en que R representa el grupo isopropilo o butilo terciario, han demostrado ser de valor especial. Son especialmente eficaces aquellas sustancias en las que R_1 representa hidrógeno, metilo o cloro, R_2 representa metilo, cloro o el grupo trifluorometilo y R_3 representa el grupo ciano o el grupo amino, en particular si uno o ambos grupos mencionados están en la posición meta. Como sustancias valiosas pueden recalcarse por ejemplo el 1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) el 1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-3-butil terc. aminopropanol (2); el 1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-butil terc. aminopropanol (2); el 1-(2-metil-4-cianofenoxi)-3-butil terc. aminopropanol (2) y además, también, el 1-(2-metil-5-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropano-(2), el 1-(3-ciano-4-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) así como el 1-(2-metil-4-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). La dosis individual de los compuestos de acuerdo con el invento asciende a 1-300 mg., de preferencia a 15-100 mg. (por vía oral) o, respectivamente, 1 - 10 mg. (por vía parenteral)



115 El tratamiento galénico de los compuestos de fórmula
general I para obtener las formas usuales de administración,
tales como soluciones, emulsiones, grajeas, o formas de libera
ción o acción prolongada, puede llevarse a cabo de la manera
conocida, usando los excipientes farmacéuticos usuales. Los
compuestos de acuerdo con el invento pueden emplearse también
en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos
120 tales como simpáticomiméticos con acción cardíaca o circulatoria
o con dilatadores de la coronaria.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento pero sin
limitarlo.

A. ejemplo del procedimiento

125 Ejemplo

1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl.

2. g. de N,N'-diisopropil-N-2-hidroxi-3-(2-ciano-4-cloro
fenoxi)-3-propilurea se disuelven en 20 ml. de tetralina y,
mientras se está haciendo pasar nitrogeno a través de la mez-
cla, se calienta a 190-200º durante 90 minutos. Despues de en-
friar, se añaden 50 ml. de éter y ácido clorhídrico diluido y
130 se agita. Después se separa el ácido, la fase acuosa se lava
con éter y se alcaliniza con hidroxido sodico. La base oleosa
que precipita se extrae con éter y la fase orgánica se seca con
sulfato de magnesio. Después de separar el sulfato de magnesio
135 y de destilar el éter, el residuo que queda se disuelve en etanol
y se mezcla con ácido clorhídrico etérico. El producto
cristalizado que precipita se recristaliza desde etanol con
adición de éter.



- 140 Rendimiento: 0,9 g. de p. de f. 164-166 $\frac{1}{2}$
También se obtuvieron los siguientes compuestos:
1-(3-ciano-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl.
P. de f. 118-122 $\frac{1}{2}$
1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2)-HCl.
145 P. de f. 167-168 $\frac{1}{2}$
1-(3-ciano-4-bromofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de f. 194-196 $\frac{1}{2}$
1-(2-ciano-4-bromofenoxi)-3-isopropiloaminopropanol-(2). HCl
P. de f. 167-169 $\frac{1}{2}$
150 1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl.
P. de f. del clorhidrato que precipita en de 173-174 $\frac{1}{2}$.
1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl.
P. de f. 166-167 $\frac{1}{2}$
1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl.
155 P. de f. 164-166 $\frac{1}{2}$
1-(2-metil-4-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de f. 162-164 $\frac{1}{2}$
1-(2-metil-5-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de f. 165-168 $\frac{1}{2}$
160 1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de f. del clorhidrato: 173-176 $\frac{1}{2}$
1-(2-cloro-4-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de f. del clorhidrato 134-136 $\frac{1}{2}$
1-(3-ciano-4-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
165 P. de f. del clorhidrato: 160-162 $\frac{1}{2}$



- 1-(3-ciano-4-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de r. 160-162g
- 1-(2-metil-4-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl
P. de r. 162-164g
- 170 1-(2-ciano-3-metil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propanol(2) HCl
P. de f. 178-180g
- 1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-terc.butilamino-propanol(2). HCl
P. de r. 180-182g
- 1-(2-metil-4-cianofenoxi)-3-terc. butilamino-propanol(2) HCl
175 P. de f. 230-231g

B. Ejemplos de formulación

1) Tabletas

	1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-3-isopropilamino propanol-(2). HCl	40,0 g.
180	Fécula de maíz	164,0 g.
	Fosfato cálcico	240,0 g.
	Estearato de magnesio	1,0 g.
		<hr/>
		445,0 g.

Preparación:

- 185 Se mezclan a fondo los ingredientes y la mezcla es granu-
lada de la manera usual, El granulado se comprime luego para
formar 1000 tabletas de 445 mg de peso cada una, conteniendo
cada una de ellas 40 mg. de ingrediente activo.



2) Cápsulas de gelatina

190 El contenido de las cápsulas se compone como sigue:

(-)-1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl 25,0 mg.

Fécula de maíz 175,0 mg.

200,0 mg.

195 Preparación:

Los ingredientes del contenido de las cápsulas se mezclan a fondo y se introducen porciones de 200 mg. de la mezcla en cápsulas de gelatina de tamaño adecuado. Cada cápsula contiene 25 mg. del ingrediente ópticamente activo.

200 3) Solución para inyección

Se prepara la solución a partir de los ingredientes siguientes:

1-(2-metil-5-cianofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). HCl 2,5 partes

205 Sal sódica de AEDT (ácido etilendiamina-tetraacético) 0,2 partes

Agua destilada hasta 100,0 partes

Preparación:

210 El ingrediente activo y la sal de AEDT se disuelven en agua suficiente y se completan con agua hasta el volumen deseado. La solución es liberada por filtración de las partículas en suspensión e introducida e introducidas en ampollas de un c.c. en condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas



se esterilizan y se cierran al calor. Cada ampolla contiene
215 25 mg de ingrediente activo.

4) Píldoras recubiertas de acción prolongada

Núcleo:

	1-(2-metil-5-cianofenoxi)-3-isopropil-aminopropanol-(2) 1/2 H ₂ SO ₄	25,0 g.
220	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g.
	Acido esteárico	20,0 g.
	Acetato-ftlato de celulosa (APC)	40,0 g.
		<hr/>
		380,0 g.

Preparación de las píldoras:

225 El ingrediente activo, la CMC y el ácido esteárico se mezclan a fondo y la mezcla se granula del modo usual, empleándose una solución del APC en 200 ml. de una mezcla de etanol/acetato de etilo. El granulado es comprimido luego en núcleos de 380 mg. que son recubiertos con una solución azucarada al 5% de polivinil-pirrolidona en agua de la manera
230 usual. Cada píldora recubierta contiene 25 mg de ingrediente activo.

5) Tabletas

235	de 1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-butil terc. aminopropanol-(2). HCl	50,0 g.
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido /5,4-d/ -pirimidina	75,0 g.
	Lactosa	164,0 g.
	Fécula de maíz	194,0 g.
240	Acido silicido coloidal	14,0 g.
	Polivinil-pirrolidona	6,0 g.
	Estearato de magnesio	2,0 g.
	Almidón soluble	10,0 g.
		<hr/>
		515,0 g.



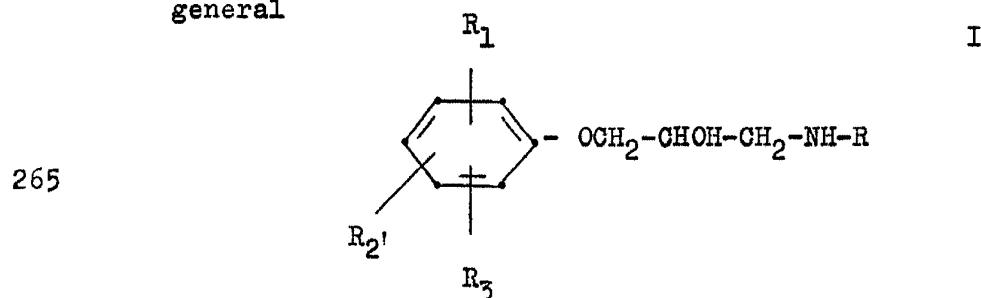
245 Preparación:

El ingrediente activo es granulado junto con la lactosa, la fécula de maiz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona después de mezclar a fondo de la manera usual, empleándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y comprimido para formar 1000 tabletas de 515 mg. de peso cada una, conteniendo cada una de ellas 50 mg. del primer ingrediente activo y 75 mg. del segundo.

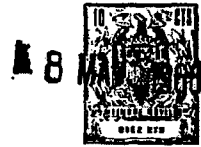
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 24 de Junio de 1966 bajó el número B 87 707 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 49 del Convenio de la Unión:

REIVINDICACIONES

1).- Un procedimiento para la producción de nuevos 1-fenoxi-3-alcoholaminopropanoles-(2) sustituidos de la fórmula general

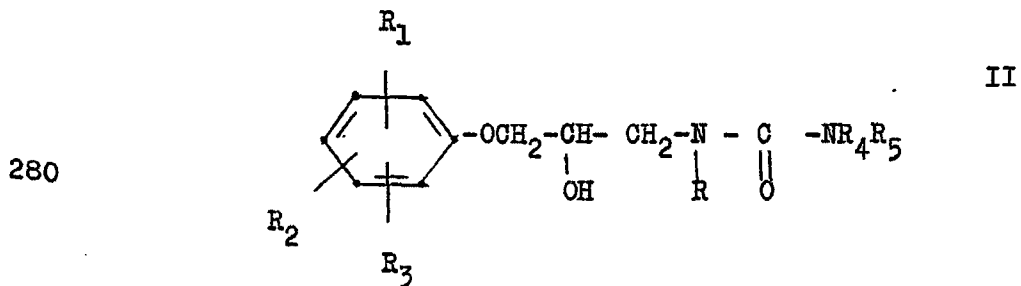


donde R representa un grupo alcoholilo con 1-4 átomos de carbono, con preferencia el grupo isopropilo o el grupo butilo



270 terciario R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo inferior, preferiblemente el grupo metilo; R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo alcohilo inferior, preferiblemente el grupo metilo, o el grupo trifluorometilo; y R_3 representa el grupo ciano ($-C\equiv N$), así como de sus sales por adición de ácido, que comprende:

275 Hidrolizar o pirolizar un derivado de urea de fórmula



285 donde R y R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados y R_4 y R_5 que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alcohilo, aralcohilo o arilo; y, opcionalmente, convertir los compuestos así obtenidos en sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2) .- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS 1-FENOXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOL-2) SUSTITUIDOS"

290 Esta memoria consta de 12 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 8 de Mayo de 1968