

P.- 43.323

B 11845

Case P.G. 5171-71UKA

LH(SDG)

373606

31

**Memoria descriptiva**

SECCION DE ...
... INVENTION ...
COI A61
... e ... k

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de PFIZER CORPORATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ panameña

con domicilio en Calle 15 $\frac{1}{2}$ , Avenida Santa Isabel, Colón,  
República de Panamá, con establecimiento comercial en 102  
Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA  
DOS DE PROPANOLAMINA"

(Clase Internacional CO7c)

22.12.69

- 1 -



El invento se refiere a nuevos derivados de propanolamina que tienen útiles propiedades terapéuticas en el campo de la química medicinal y concierne particularmente a 3-fenoxi-1-fenoxialcoholamino-2-propanoles, en que el grupo fenilo del sustituyente en posición 1 lleva un sustituyente polar que sustrae electrones.

Más particularmente, los compuestos del invento son útiles en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardiacos, tales como angina de pecho y arritmias cardiacas, y en el tratamiento de hipertensión. La angina de pecho y las arritmias cardiacas (latido irregular del corazón) son debidas a interferencias con el suministro de sangre al músculo del corazón. En el pasado, se han buscado drogas que mejorasen el suministro de sangre y la mayor parte del trabajo se ha concentrado en intentos de dilatar las arterias coronarias. Más recientemente, se han efectuado esfuerzos para encontrar drogas que bloqueen los receptores beta-adrenérgicos en el músculo del corazón y eviten de esta manera una estimulación excesiva del corazón.

El músculo del corazón está afectado o influido directamente por sustancias estimulantes del sistema nervioso o catecolaminas (por ejemplo adrenalina, noradrenalina, e isoprenalina, que afectan a órganos del cuerpo tales como el corazón añadiéndose por su parte "receptores" que son áreas especializadas de las membranas celulares. Particularmente, los receptores beta-adrenérgicos están implicados en la estimulación del músculo del corazón, y los compuestos de este invento exhiben una

22.12.69

373606

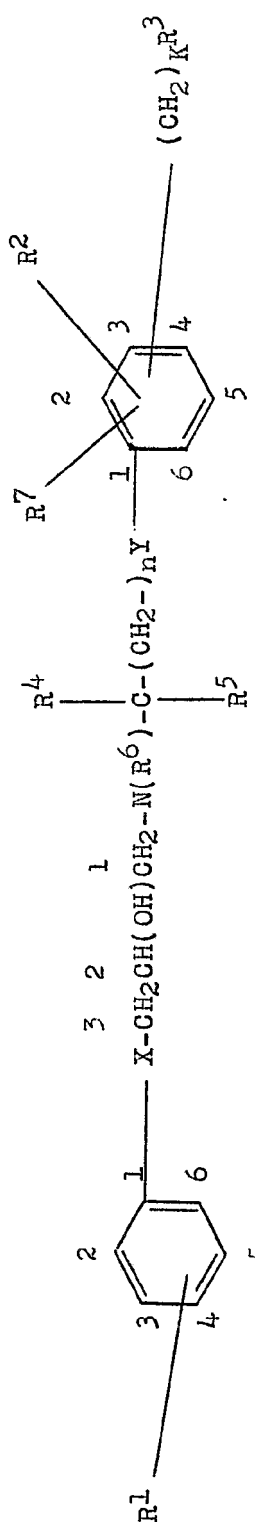


tendencia a bloquear receptores beta-adrenérgicos y reducen el efecto de las catecolaminas del sistema nervioso sobre el corazón.

5 Los compuestos del invento son aquellos que tienen la fórmula general:

373606

SEP 1977



373606



en que  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno o un alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenilo o un grupo alcoholo inferior sustituido por fenilo;  $R^2$  y  $R^7$  representan cada uno hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi inferior;  $R^3$  representa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, formilo, alquenoilo inferior, sulfo, sulfino, alcoxi inferior-sulfonilo, alcoxi inferior-sulfinilo, ciano, azido, nitro, trifluorometilo,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $CONHNR^9R^{10}$ , y  $SO_2NHNR^9R^{10}$ , en que  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior, o fenilo, o tomados juntamente con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, completan un grupo heterocíclico, por ejemplo un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino;  $R^4$  y  $R^5$  representan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo inferior;  $R^6$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, alcanilo inferior o bencilo; X representa oxígeno o azufre; Y representa oxígeno, azufre o un grupo sulfinilo, sulfonilo, metileno, ó  $N(R^{11})$  en que  $R^{11}$  representa hidrógeno o alcoholo inferior; n es 1, 2 ó 3 o n es 0 cuando Y es un grupo metileno; y K es 0, 1 ó 2; los ésteres de ácido carboxílico y los productos de condensación con aldehído de dichos compuestos, y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los nuevos compuestos del invento son útiles como agente antiangina y anti-hipertensivos en mamíferos. Compuestos particularmente eficaces son aquellos que pertenecen a la clase de 3-fenoxi-1-fenoxi-alcoholamino-2-propanoles. Incluso más particularmente eficaces son los compuestos de la clase antes mencionada en que el sustituyente polar es un grupo carbamilo.

30  
22.12.69

En esta memoria, "halógeno" comprende flúor,

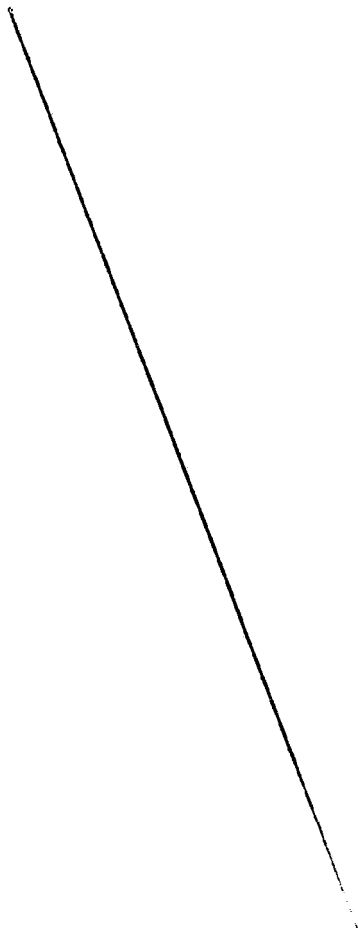
373606

1013

cloro, bromo y yodo; y el término "inferior" utilizado para designar un grupo alcohol (R), alcoxi, (OR), o alcanoilo (RCO) indica que, dentro de dicho grupo, R contiene hasta 4 átomos de carbono.

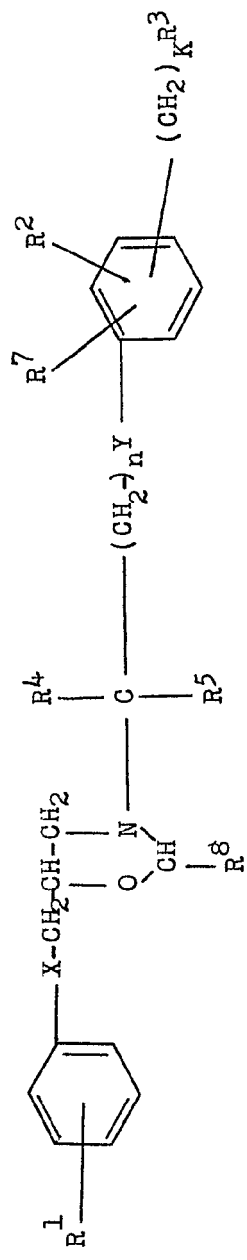
5

Los productos de condensación con aldehído de los compuestos del invento son oxazolidinas, que tienen la fórmula



373606

373606 1969



22.12.69

373606

que son formados por condensación de compuestos del invento en que R<sup>6</sup> es hidrógeno con un aldehido de la fórmula R<sup>8</sup>CHO, en que R<sup>8</sup> es hidrógeno o un grupo alcohilo inferior.

Los compuestos del invento, que incluyen

5 isómeros ópticamente activos, tienen la propiedad de bloquear los receptores beta-adrenérgicos y son útiles en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardiacos, tales como angina de pecho y arritmias cardiacas, y en el tratamiento de hipertensión. Compuestos del invento

10 particularmente eficaces son aquellos de la clase de 3-fenoxi-1-fenoxialcoholamino-2-propanoles. Más particularmente, son aquellos en que el sustituyente polar es un grupo carbamoilo, tales como 1- $\int$ 2-(2-carbamoil-5-metilfenoxi)-1-metil-etil-amino $\int$ -3-(2-metilfenoxi) propan-2-

15 ol; 1- $\int$ 2-(4-carbamoilmetilfenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol; 1- $\int$ 2-(4-carbamoil-3-metilfenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol;

1- $\int$ 2-(4-carbamoil-2-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol; 1- $\int$ 2-(2-carbamoil-4-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol;

20 1- $\int$ 2-(4-carbamoilfenoxi) etilamino $\int$ -3-(2-metoxifenoxi) propan-2-ol; 1- $\int$ 2-(2-carbamoil-4-metilfenoxi)-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol; 1- $\int$ 2-(2-carbamoil-6-metilfenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-

25 2-ol; DL-1- $\int$ 2-(2-carbamoilfenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol; 1- $\int$ 2-(2-carbamoil-4-clorofenoxi)-1-metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol;

1- $\int$ 2-(4-carbamoilfenoxi)-1-metiletilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol; y 1- $\int$ 2-(2-carbamoil-4-metilfenoxi)-1-

30 metil-etilamino $\int$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol.



Sustituyentes polares que sustraen electrones son aquellos que contienen un grupo polar con su átomo electropositivo bien sea adyacente al anillo fenilo bien sea separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno. Dichos grupos polares incluyen grupos carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, ciano, azido, nitro, trihalometilo.

5

Así,  $R^3$  en la fórmula anterior puede ser un grupo carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, formilo, alcoilo inferior, carbamoilo sustituido, N-amino-carbamoilo, sulfo, sulfino, alcoxisulfonilo, alcoxisulfinilo, sulfamoilo sustituido, N-amino-sulfamoilo, ciano, azido, nitro, o trifluorometilo. Esto, desde luego, no excluye otros sustituyentes polares que sustraen electrones que son considerados por este invento.

10

15

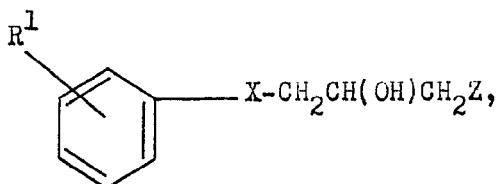
Grupos carbamoilo y sulfamoilo sustituidos y sus derivados N-amínicos son aquellos que tienen las fórmulas  $-CO.NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2.NR^9R^{10}$ ,  $-CO.NHNR^9R^{10}$ , y  $-SO_2NHNR^9R^{10}$ , respectivamente, en que  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo inferior o fenilo, o juntamente con el átomo de nitrógeno con el que están unidos completan un grupo heterocíclico, por ejemplo un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

20

Los compuestos del invento pueden ser preparados de un cierto número de maneras:

(1) Un compuesto de la fórmula

25



en que Z es halógeno o cualquier otro grupo "donante" apropiado, por ejemplo un grupo sulfonilo tal como  $C_6H_5.SO_2.O-$

30

22.12.69

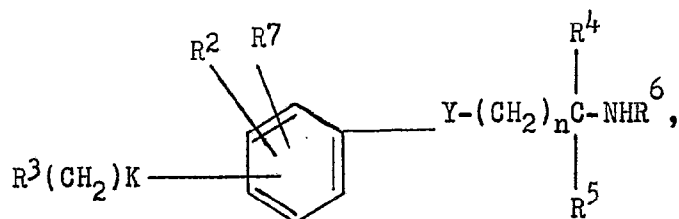
- 9 - 373606



1963

ó para-CH<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>.O- puede ser hecho reaccionar con una amina de la fórmula

5



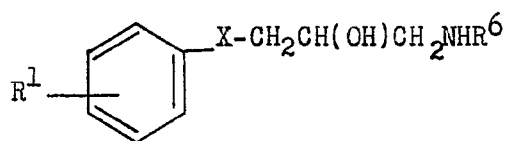
en que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoholo inferior, o bencilo, por calentamiento, bien sea en presencia de amina en exceso y de un disolvente apropiado, por ejemplo metanol, bien sea en proporciones equimolares en la presencia de un álcali tal como bicarbonato de sodio. Después de filtración y de evaporación hasta sequedad, el producto es recuperado por destilación en vacío o disolviendo en un disolvente apropiado y precipitando en forma de una sal apropiada, por ejemplo el clorhidrato, maleato, fumarato u oxalato, por adición del ácido apropiado.

10

15

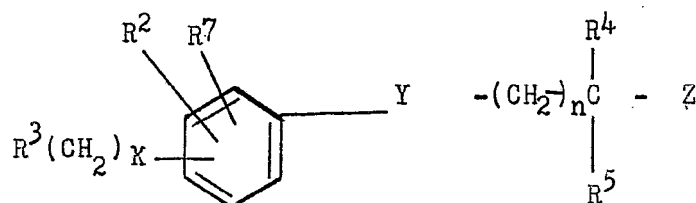
2) Una amina de la fórmula

20



en que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoholo inferior o bencilo, puede ser hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula

25



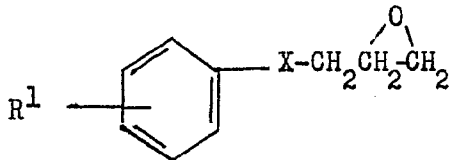
y, siendo similares el producto recuperado, las condiciones de recuperación y de reacción a los indicados para el

30

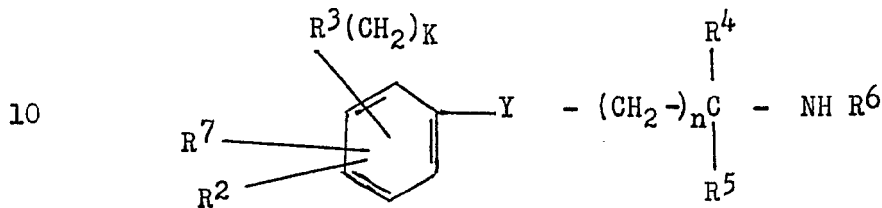


método 1).

3) Un compuesto epoxídico de la fórmula



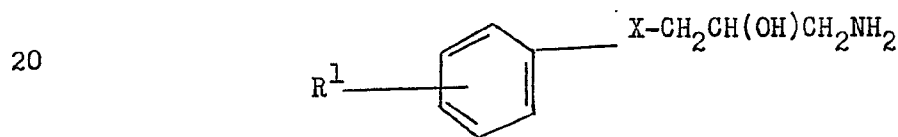
puede ser hecho reaccionar con una amina de la fórmula



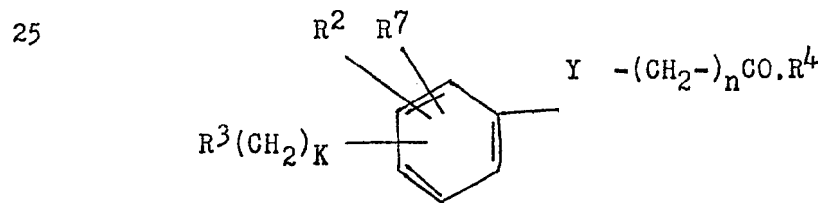
15

en que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoholo inferior, o bencilo, en proporciones equimolares a la temperatura ambiente, y el producto puede ser recuperado como en los métodos (1) y (2).

4) Una amina de la fórmula



puede ser hecha reaccionar con un aldehido o cetona de la fórmula





para proporcionar la correspondiente base de Schiff, que es reducida en la presencia de un catalizador, por ejemplo platino, para formar un compuesto del invento en que  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno hidrógeno. Este método es preferido cuando  $R^4$  es alcohol inferior.

Los productos de condensación con aldehído de los compuestos del invento pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto del invento en que  $R^6$  es hidrógeno con un aldehído de la fórmula  $R^8\text{CHO}$ , en que  $R^8$  es alcohol inferior, en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, preferiblemente en la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o acético, y preferiblemente a una temperatura elevada. El agua formada en la reacción puede ser eliminada por destilación azeotrópica por medio de un disolvente de arrastre, por ejemplo benceno, o por un agente deshidratante, tal como carbonato de potasio anhidro.

Los ésteres de compuestos del invento, y compuestos en que  $R^6$  es alcanilo inferior, pueden ser formados por acilación del grupo hidroxilo libre o del grupo amino secundario, respectivamente, de una manera convencional con un cloruro o un anhídrido de ácido carboxílico derivados de un ácido alifático saturado o insaturado o de un ácido aromático (por ejemplo anhídrido acético o cloruro de benzoilo) para formar los ésteres, o con un cloruro o anhídrido de ácido alcanico inferior, para introducción de  $R^6$ .

Los compuestos del invento existen en las formas isómeras ópticamente activas D- y L-, y el invento incluye estas formas así como las mezclas racémicas. Los



1961

métodos de preparación (1), (2) y (4) antes descritos pueden ser utilizados para preparar isómeros ópticamente activos utilizando el enantiómero de 2-propanol sustituido apropiado en calidad de material de partida, mientras que el método (3) dará como resultado la producción de mezclas racémicas. Alternativamente, el producto racémico de cualquiera de los métodos anteriores puede ser desdoblado por técnicas bien conocidas, por ejemplo por cristalización fraccionada de una sal por adición formada con un ácido ópticamente activo.

Los compuestos del invento en que  $R^4$  no es el mismo que  $R^5$  tienen dos centros asimétricos y existen en forma de dos pares racémicos de compuestos diastereoisómeros. Estos pares pueden ser separados usualmente entre sí por métodos físicos, por ejemplo por cristalización fraccionada o por cromatografía de las bases libres o de sales apropiadas. El invento considera los pares separados (así como mezclas de los mismos), en forma de mezclas racémicas o en las formas D y L separadas.

Los ácidos a partir de los cuales se pueden preparar sales por adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos del invento son aquellos que forman sales por adición de ácido no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y para-toluen-sulfonato.

Los compuestos del invento pueden ser administrados solos, pero generalmente serán administrados en

22.12.69

- 13 - 373606



mezcla con un vehículo o excipiente farmaceutico seleccionado teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmaceutica normal. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente, preferentemente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas solas o en mezcla con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes saporíferos o agentes colorantes. Pueden ser inyectados parenteralmente, por ejemplo de modo intramuscular o subcutáneo. Para la administración parenteral, son utilizados de la mejor manera en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer isotónica la solución.

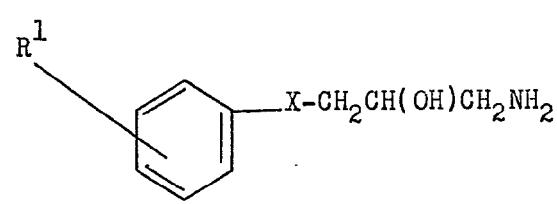
Los materiales de partida necesarios para los métodos de reacción anteriores que conducen a los compuestos deseados son todos ellos compuestos conocidos o pueden ser preparados con facilidad por los técnicos en la materia de acuerdo con procedimientos orgánicos normales.

Entre estos compuestos, se ha encontrado que una clase preferida de compuestos es la de aquellos en que  $R^4$  es hidrógeno o un grupo metilo,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno, X e Y son oxígeno y n es 1. Más particularmente, se prefieren los compuestos en que  $R^2$  es hidrógeno, metilo, metoxi o cloro,  $R^3$  es un grupo carbamoilo sustituido, y K es 0 ó 1. Preferiblemente, el grupo carbamoilo no sustituido está en la posición 2 o en la posición 4, y cuando está en la posición 2, entonces, preferiblemente,  $R^2$  es metilo o metoxi en la posición 4, 5 ó 6.



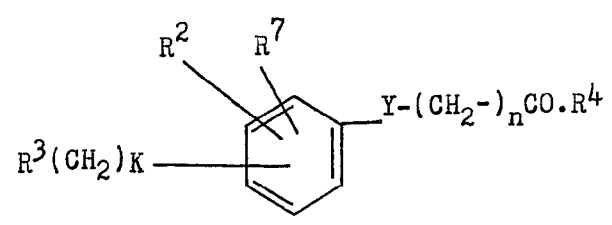
Los compuestos del invento pueden ser preparados por un cierto número de maneras, tal como se describe anteriormente, pero el método preferido para la preparación de compuestos en que R<sup>4</sup> es alcohol inferior y R<sup>5</sup> es hidrógeno, es aquel en el cual una amina de la fórmula:

5



10

es hecha reaccionar con una cetona de la fórmula



15

para dar la correspondiente base de Schiff, que es reducida con hidrógeno en la presencia de un catalizador, por ejemplo platino, o con borohidruro de sodio, para formar un compuesto del invento en que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno hidrógeno.

20

El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos en los cuales las temperaturas están dadas en °C.

25

EJEMPLO I. 12,2 g de 2-(2-bromoetoxi)-benzamida, 9 g de DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol, 4,2 g de bicarbonato de sodio y 100 ml de etanol fueron calentados a reflujo conjuntamente durante 16 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada en vacío para dar un residuo semisólido. El residuo fue agitado con 60 ml de benceno y el material insoluble fue eliminado por

30  
22.12.69



filtración. La evaporación de los líquidos bencenicos dió una goma que fue redisuelta en etanol y fue convertida en un oxalato por tratamiento con una solución etérea de ácido oxalico. El oxalato fue recristalizado a partir de etanol acuoso en forma de agujas blancas de P. de f. 121°C. La alcalinización del oxalato proporcionó 2 g de la base libre de DL-1- $\int$ 2-(2-carbamoilfenoxi) etilamino  $\int$ -3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol. en forma de un sólido blanco, P. de f. 105,5-106°C.

5

10

Análisis: Encontrado: C, 66,4; H, 6,9; N, 8,0%

Calculado para: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66,25;

H, 7,0; N, 8,1%

Ejemplo II. 19,4 g de 2-(3-cloropropoxi)-

benzamida, 16,4 g de DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol, 11,4 g de bicarbonato de sodio y 200 ml de etanol fueron calentados a reflujo conjuntamente durante 16 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada para eliminar el material inorgánico. Los líquidos etanólicos fueron evaporados en vacio para proporcionar el producto crudo en

15

20

forma de un sólido pegajoso (35,5 g). La recristalización a partir de etanol proporcionó dos tandas que diferían en las propiedades físicas. La segunda tanda (10,3 g) fue recristalizada a partir de isopropanol para dar 8 g de DL-1- $\int$ 3-(2-carbamoil-fenoxi)propilamino  $\int$ 3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol en forma de un sólido cristalino blanco, P. de f. 117-118°C.

25

Análisis: encontrado C, 66,95; H, 7,5; N, 7,7%

Calculado para: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67,0; H, 7,3; N, 7,8%

EJEMPLO III.- Una mezcla de 19 g de 2-car-

30

bamoil-fenoxiacetona, 18,1 g de DL-1-amino-3-(2-metil-



1969

fenoxi) propan-2-ol y 250 ml de etanol fue tratada con 100 mg de óxido de platino y fue hidrogenada a una presión de 4,2 kg/cm<sup>2</sup> y a 50°C durante 12 horas. El catalizador fue eliminado por filtración seguido por evaporación hasta sequedad en vacío. El residuo oleoso fue convertido en oxalato y fue disuelto en una mezcla hirviente de etanol y agua. Al enfriar, el oxalato de material de partida no modificado fue depositado y eliminado por filtración. Los líquidos etanólicos fueron evaporados hasta sequedad y fueron alcalinizados con carbonato de sodio para proporcionar DL-1- $\sqrt{2}$ -(2-carbamoil-fenoxi)-1-metil-etilamino- $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)-propan-2-ol en forma de la base libre, la cual después de extracción con cloroformo, seguido por secado y evaporación, se obtuvo en forma de un sólido oleoso. La recristalización a partir de acetato de etilo proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (2 g) P. de f. 131-134°C.

Análisis: Encontrado: C, 67,4; H, 7,55; N, 7,6%

Calculado para: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67,0; H, 7,3; N, 7,8%

EJEMPLO IV. 6 g de 1-(2-metilfenoxi)-2:3-epoxipropano y 5 g de N-(4-etoxicarbonilfenil) etilendiamina fueron calentados conjuntamente en 20 ml de etanol durante 2 horas, seguido por reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas. El etanol fue evaporado en vacío y el residuo fue disuelto en éter. El oxalato fue precipitado por la adición de ácido oxálico etéreo y después de dos recristalizaciones (en etanol-agua) se obtuvieron 2,2 g de oxalato de DL-N-(4-etoxicarbonilfenil)-N'- $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)-2-hidroxipropil- $\sqrt{7}$ etilendiamina en forma de un sólido cristalino blanco P. de F. 161,5-162,5°C.

22.12.69

- 17 -

373606



Análisis: Encontrado C, 59,9; H, 6,5; N, 6,0

Calculado para:  $C_{23}H_{30}N_2O_8$ : C, 59,7; H, 6,5; N, 6,1%

EJEMPLO V: 6 g de 1-(4-dimetilsulfamoilfenoxi)-2-bromoetano 5 g de DL-3-(2-metilfenoxi)-1-amino-

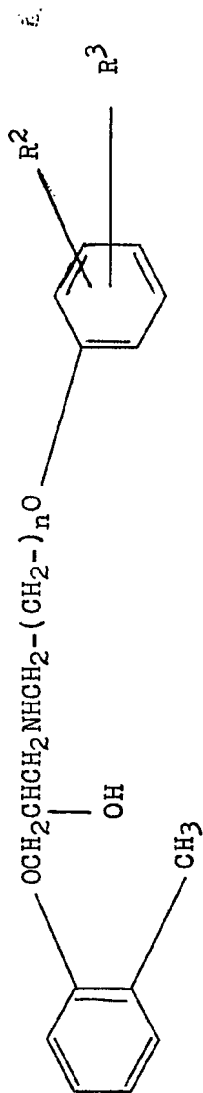
5 propan-2-ol y 1,6 g de bicarbonato de sodio fueron calentados a reflujo conjuntamente en 100 ml de etanol absoluto durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla fue filtrada y evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo  
10 fue disuelto en éter y fue convertido en el oxalato por tratamiento con solución etérea de ácido oxálico. El oxalato fue recristalizado a partir de agua y se obtuvieron 1,6 g de oxalato de DL-1-2-(4-dimetilsulfamoilfenoxi)etilamino-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol en forma de un sólido cristalino blanco. P. de f. 182-183,5°C.

15 Análisis: encontrado: C, 52,3; H, 5,9; N, 5,75; S, 6,5%

Calculado para:  $C_{22}H_{30}N_2O_9S$ : C, 53,0; H, 6,1; N, 5,6; S, 6,4%

Los siguientes compuestos fueron preparados por los métodos de los Ejemplos I ó II, a partir del apropiado derivado de (halo-alcoxi)-benceno y de DL-1-amino-  
20 3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol, tal como se indica:

22.12.69



Ejemplo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	(halo-alcoxi) benceno
VI	H	2-NO <sub>2</sub>	1	1-(2-bromoetoxi)-2-nitrobenceno
VII	H	4-CONH <sub>2</sub>	1	4-(2-bromoetoxi)-benzamida
VIII	4-CH <sub>3</sub>	2-CONH <sub>2</sub>	1	2-(2-bromoetoxi)-5-metilbenzamida
IX	3-OCH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	1	4-(2-bromoetoxi)-2-metoxibenzamida
X	2-CH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	1	4-(2-bromoetoxi)-3-metilbenzamida

373606

37





Los productos, aislados en forma de la base libre en cada caso, a menos que se indique lo contrario, fueron caracterizados de la siguiente manera:

5 EJEMPLO VI: 1-[2-(2-nitrofenoxi)etilamino]-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol.

P. de f. 100-102°C.

Análisis: Encontrado C, 62,38; H, 6,35; N, 7,92%

Calculado para:  $C_{18}H_{22}N_2O_5$  - C, 62,41; H, 6,46; N, 8,09%

10 EJEMPLO VII: 1-[2-(4-carbamoilfenoxi)etilamino]-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol. P. de f.

157-159°C

Análisis: Encontrado C, 66,2; H, 7,0; N, 7,8%

Calculado para:  $C_{19}H_{24}N_2O_4$  - C, 66,25; H, 7,0; N, 8,1%

15 EJEMPLO VIII: 1-[2-(2-carbamoil-4-metilfenoxi)etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol. P. de f.

103-104°C.

Análisis: Encontrado: C, 66,7; H, 7,3; N, 7,8%

Calculado para:  $C_{20}H_{26}N_2O_4$  - C, 67,0; H, 7,3; N, 7,8%

20 EJEMPLO IX: 1-[2-(4-carbamoil)-3-metoxifenoxi)etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol. Aislado

en forma del oxalato, P. de f. 187-190°C.

Análisis. Encontrado: C, 57,1; H, 6,3; N, 6,2%

Calculado para:  $C_{22}H_{28}N_2O_9$  - C, 56,9; H, 6,1; N, 6,0%

25 EJEMPLO X: 1-[2-(4-carbamoil-2-metilfenoxi)-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol. aislado en

forma del oxalato. P. de f. 178-181°C.

Análisis: Encontrado C, 58,9; H, 6,6; N, 6,5%

Calculado para:  $C_{22}H_{28}N_2O_8$  - C, 58,9; H, 6,3; N, 6,3%

30 EJEMPLO XI: 1-[2-(2-carbamoil-4-metilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol.



5 g de 2-carbamoil-4-metilfenoxiacetona y 4 g de DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol fueron calentados a reflujo en etanol durante 1 hora. El etanol fue eliminado en vacio y fue reemplazado por 50 ml de metanol seguido por lenta adición de 2 g de borohidruro de sodio a 25-30°C. La mezcla fue agitada durante 30 minutos y después fue vertida sobre hielo y fue acidificada con ácido acético. La realcalinización con carbonato de sodio fue seguida por extracción con cloroformo. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y fue evaporado en vacio para proporcionar un aceite que solidificó al reposar. La reñristalización a partir de una mezcla de etanol y agua proporcionó la base libre pura (2,5 g) P. de f. 110,5-113°C.

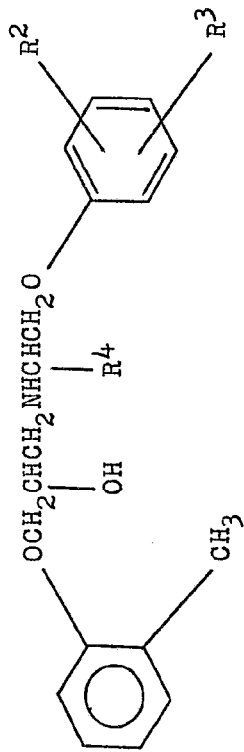
15 Análisis: Encontrado C, 67,23; H, 7,36; N, 6,99%  
 C, 66,65; H, 7,16; N, 7,21%  
 Calculado para: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>- C, 67,72; H, 7,58; N, 7,52%

Los siguientes compuestos fueron preparados por el método del Ejemplo XI, a partir de DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)Propan-2-ol y la cetona apropiada, tal como se indica:

22.12.69

373606

22.12.69



Ejemplo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Cetona
XII	5-CH <sub>3</sub>	3-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-carbamoil-5-metil-fenoxiacetona
XIII	4-Cl	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-carbamoil-4-cloro-fenoxiacetona
XIV	H	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-carbamoil-fenoxiacetona
XV	5-CH <sub>3</sub>	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-carbamoil-5-metil-fenoxiacetona
XVI	H	3-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-carbamoil-fenoxiacetona
XVII	H	3-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-dimetilcarbamoilfenoxiacetona
XVIII	H	2-CONH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1-(2-carbamoilfenoxi) butan-2-ona
XIX	H	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-nitrofenoxiacetona
XX	H	4-COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-metoxicarbonilfenoxiacetona



22.12.69

(cont.)

Ejemplo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Cetona
XXI	H	4-CN	CH <sub>3</sub>	4-cianofenoxiacetona
XXII	H	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-trifluorometilfenoxiacetona
XXIII	H	4-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-carbamoilmetilfenoxiacetona
XXIV	H	2-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-carbamoilmetilfenoxiacetona
XXV	H	2-CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2-(N-fenilcarbamoil)fenoxiacetona
XXVI	2-OCH <sub>3</sub>	5-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	5-carbamoil-2-metoxifenoxiacetona
XXVIII	4-CH <sub>3</sub>	2-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-metilfenoxiacetona
XXIX	3-CH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-carbamoil-3-metilfenoxiacetona
XXX	H	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-sulfamoil-fenoxiacetona
XXXI	2-OCH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-carbamoil-2-metoxi-fenoxiacetona
XXXII	4-OCH <sub>3</sub>	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-carbamoil-4-metoxi-fenoxiacetona
XXXIII	2-CH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4-carbamoil-2-metil-fenoxiacetona
XXXIV	3-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-metil-4-nitrofenoxiacetona

373606

31



22.12.69

(cont.)

Ejemplo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Cetona
XXXVI	2-CH <sub>3</sub>	5-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	5-carbamoil-2-metil-fenoxiacetona
XXXVII	6-CH <sub>3</sub>	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-carbamoil-6-metil-fenoxiacetona
*XXXVIII	2,6-di-CH <sub>3</sub>	4-COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-metoxicarbonil-2,6-dimetilfenoxiacetona

(\*) NOTA: Para el Ejemplo XXXVIII, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son 2-CH<sub>3</sub> y 6-CH<sub>3</sub> respectivamente.

373606





1969

Los productos, aislados en forma de la base libre en cada caso, a menos que se indique lo contrario, fueron caracterizados de la siguiente manera:

5 EJEMPLO XII: 1-[2-(3-carbamoil-5-metilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol.  
Aceite, identificado por observación espectroscópica.

EJEMPLO XIII: 1-[2-(2-carbamoil-4-clorofenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol.  
Aislado en forma de dos pares racémicos de diastereoisómeros, P. de f. 132-134°C (1) y 119-121°C (2), respectivamente.

Análisis: Isómero (1)- encontrado: C, 61,21; H, 6,50;  
N, 6,84; Cl, 9,82%

15 Isómero (2) - encontrado: C, 61,05; H, 6,33; N, 6,85;  
Cl, 9,23%

Calculado para:  $C_{20}H_{25}N_2O_4Cl$ : C, 61,15; H, 6,41; N, 7,13;  
Cl, 9,03%

EJEMPLO XIV: 1-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol.

20 P. de f. 113-114,5°C.

Análisis: Encontrado C, 66,44; H, 7,11; N, 7,49%

Calculado para:  $C_{20}H_{26}N_2O_4$  - C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82%

EJEMPLO XV: 1-[2-(2-carbamoil-5-metilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol.

25 P. de f. 138°C

Análisis: Encontrado: C, 67,88; H, 7,08; N, 6,80%

Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,72; H, 7,58; N, 7,52%

EJEMPLO XVI: 1-[2-(3-carbamoilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol.

30 P. de f. 116-117°C

22.12.69

- 25 -

373606



1959

Análisis: Encontrado C, 65,74; H, 7,52; N, 7,22%  
 Calculado para:  $C_{20}H_{26}N_2O_4$  - C, 65,74; H, 7,54; N, 7,48%  
 +  $1/2 CH_3OH$

(El producto contenía medio mol de metanol  
 ocluido)

5

EJEMPLO XVII: 1- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilcarbamoilfenoxi)-1-me-

til-etilamino  $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)propan-2-ol. P.de f.73-75°C.

Análisis: encontrado: C, 67,97; H, 7,57; N, 7,01%  
 Calculado para:  $C_{22}H_{30}N_2O_4$  - C, 68,36; H, 7,82; N, 7,25%

10

EJEMPLO XVIII: 1- $\sqrt{1}$ -(2-carbamoilfenoxi-

metil)-propilamino  $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)-propan-2-ol.

P. de f. 128-129°C.

Análisis: encontrado C, 67,35; H, 7,18; N, 7,19%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,72; H, 7,58; N, 7,52%

15

EJEMPLO XIX: 1- $\sqrt{2}$ -(4-nitrofenoxi)-1-metil-

etilamino  $\sqrt{3}$ -(2-metil-fenoxi)propan-2-ol. P. de f.

89,5°C

Análisis: Encontrado C, 62,99; H, 6,80; N, 7,44%  
 Calculado para:  $C_{19}H_{24}N_2O_5$  - C, 63,32; H, 6,71; N, 7,77%

20

EJEMPLO XX: 1- $\sqrt{2}$ -(4-metoxicarbonilfenoxi)-

1-metil-etilamino  $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)propan-2-ol. P. def. 75-76°C.

Análisis: Encontrado: C, 67,39; H, 7,48; N, 3,93%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{27}NO_5$  - C, 67,54; H, 7,29; N, 3,75%

25

EJEMPLO XXI: 1- $\sqrt{2}$ -(4-cianofenoxi)-1-metil-

etilamino  $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi) propan-2-ol. P. de f. 74-75°C.

Análisis: Encontrado: C, 70,29; H, 6,80; N, 8,17%  
 Calculado para:  $C_{20}H_{24}N_2O_3$  - C, 70,56; H, 7,11; N, 8,23%

30

EJEMPLO XXII: 1- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorometilfenoxi)-

1-metil-etilamino  $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi) propan-2-ol. P. de

f. 75-76°C.

Análisis: Encontrado C, 62,94; H, 6,19; N, 3,28%

Calculado para:  $C_{20}H_{24}F_3NO_3$  - C, 62,61; H, 6,3; N, 3,65%

EJEMPLO XXIII: 1-[2-(4-carbamoilmetilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol. P. de f. 145-146°C.

5

Análisis: Encontrado. C, 68,0; H, 7,40; N, 7,26%

Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,7; H, 7,58; N, 7,52%

EJEMPLO XXIV: 1-[2-(2-carbamoilmetilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol. P. de f. 136-138°C.

10

Análisis: Encontrado C, 67,5; H, 7,3; N, 7,3%

Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,7; H, 7,6; N, 7,5%

EJEMPLO XXV: 1-[2-(2-N-fenilcarbamoilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol.

15

Aislado en forma del hemifumarato, P. de f. 176-178°C.

Análisis: Encontrado: C, 68,3; H, 6,7; N, 5,6%

Calculado para:  $C_{28}H_{32}N_2O_6$  - C, 68,3; H, 6,6; N, 5,7%

EJEMPLO XXVI. 1-[2-(5-carbamoil-2-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol.

20

P. de f. 100-105°C.

Análisis: Encontrado C, 64,5; H, 7,4; N, 6,9%

Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_5$  - C, 64,9; H, 7,3; N, 7,2%

EJEMPLO XXVII: 1-[2-(4-carbamoilfenoxi)-1-metil-etilamino]-3-(2-fenilfenoxi) propan-2-ol. El com-

25

puesto fue preparado por el método del ejemplo XII a partir de 4-carbamoilfenoxiacetona y DL-1-amino-3-(2-fenilfenoxi) propan-2-ol y fue aislado en forma de la base libre, P. de f. 158-160°C.

Análisis: encontrado: C, 70,9; H, 6,9; N, 6,2%

30

Calculado para:  $C_{25}H_{28}N_2O_4$  - C, 71,4; H, 6,7; N, 6,7%

22.12.69



EJEMPLO XXVIII: 1- $\angle$ 2-(2-N,N-dimetilcarbamoil-4-metilfenoxi)-1-metiletilamino  $\gamma$ -3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol. Aceite

5 Análisis: Encontrado C, 69,1; H, 8,0; N, 6,5%  
 Calculado para  $C_{23}H_{32}N_2O_4$  - C, 69,0; H, 8,1; N, 7,0%

Ejemplo XXIX: 1- $\angle$ 2-(4-carbamoil-3-metilfenoxi)-1-metil-etilamino  $\gamma$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol. P. de f. 126-129°C.

10 Análisis: Encontrado C, 67,3; H, 7,4; N, 7,1%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,7; H, 7,6; N, 7,5%

EJEMPLO XXX: 1- $\angle$ 2-(4-sulfamoil-fenoxi)-1-metil-etilamino  $\gamma$ -3-(2-metil-fenoxi) propan-2-ol.  
 Aislado en forma del hemi-fumarato, P. de f. 185-186°C.

15 Análisis: Encontrado C, 55,6; H, 6,2; N, 5,9%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_7S$  - C, 55,8; H, 6,2; N, 6,2%

EJEMPLO XXXI: 1- $\angle$ 2-(4-carbamoil-2-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino  $\gamma$ -3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol. P. de f. 132-142°C.

20 Análisis: Encontrado C, 65,0; H, 7,1; N, 7,0%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_5$  - C, 64,9; H, 7,3; N, 7,2%

Ejemplo XXXII: 1- $\angle$ 2-(2-carbamoil-4-metoxifenoxi)-1-metil-etil-amino  $\gamma$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol. P. de f. 109-110°C.

25 Análisis: Encontrado C, 64,7; H, 7,1; N, 7,0%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_5$  - C, 64,9; H, 7,3; N, 7,2%

EJEMPLO XXXIII: 1- $\angle$ 2-(4-carbamoil-2-metilfenoxi)-1-metil-etilamino  $\gamma$ -3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol. P. de f. 110-113°C.

30 Análisis: Encontrado C, 67,7; H, 7,6; N, 7,3%  
 Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,7; H, 7,6; N, 7,5%



EJEMPLO XXXIV: 1- $\angle$ 2-(3-metil-4-nitrofenoxi)-1-metil-etilamino $\angle$ 3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol.

P. de f. 76-77°C.

Análisis: Encontrado: C, 64,4; H, 7,1; N, 7,5%

5 Calculado para:  $C_{20}H_{26}N_2O_5$  - C, 64,2; H, 7,0; N, 7,5%

EJEMPLO XXXV: 1- $\angle$ 2-(4-N-aminocarbamoilfenoxi)-1-metil-etilamino $\angle$ 3-(2-metilfenoxi)-propan-2-

ol. Este compuesto fue preparado a partir del producto del

Ejemplo XX calentando con hidrato de hidrazina en etanol,

10 P. de f. 129°C.

Análisis: Encontrado: C, 64,2; H, 7,1; N, 11,2%

Calculado para:  $C_{20}H_{27}N_3O_4$  - C, 64,3; H, 7,3; N, 11,3%

EJEMPLO XXXVI: 1- $\angle$ 2-(5-carbamoil-2-metilfenoxi)-1-metil-etilamino $\angle$ 3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol.

15 P. de f. 122-123°C.

Análisis: Encontrado: C, 67,2; H, 7,1; N, 7,1%

Calculado para:  $C_{21}H_{28}N_2O_4$  - C, 67,7; H, 7,6; N, 7,5%

EJEMPLO XXXVII: 1- $\angle$ 2-(2-carbamoil-6-metilfenoxi)-1-metil-etilamino $\angle$ 3-(2-metilfenoxi)-propan-

20 2-ol. Aislado en forma del oxalato P. de f. 170-171,5°C.

Análisis: Encontrado C, 63,3; H, 7,0; N, 7,0%

Calculado para:  $C_{23}H_{30}N_2O_8$  - C, 63,3; H, 7,0; N, 6,7%

EJEMPLO XXXVIII: 1- $\angle$ 2-(4-metoxicarbonil-2,6-dimetilfenoxi)-1-metil-etilamino $\angle$ 3-(2-metilfenoxi)-

25 propan-2-ol. Aislado en forma del clorhidrato, P. de f. 128-130°C.

Análisis: Encontrado C, 66,9; H, 7,2; N, 7,7%

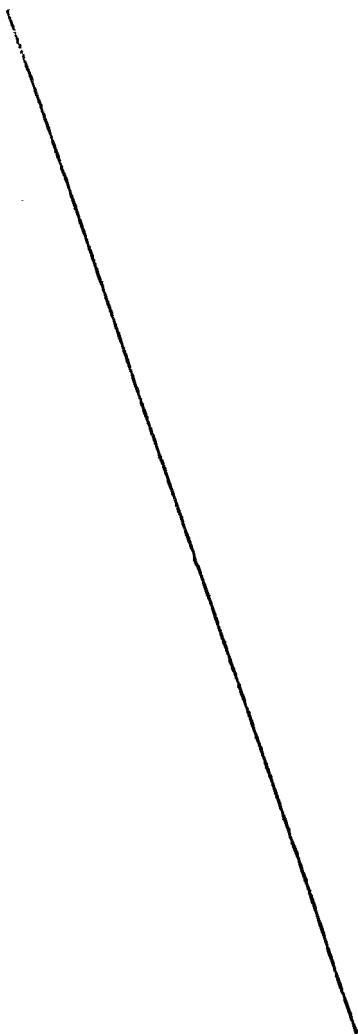
Calculado para:  $C_{22}H_{32}NO_5Cl$  - C, 67,0; H, 7,3; N, 7,8%

EJEMPLO XXXIX: Los siguientes derivados de propanolamina son preparados de acuerdo con los pro-

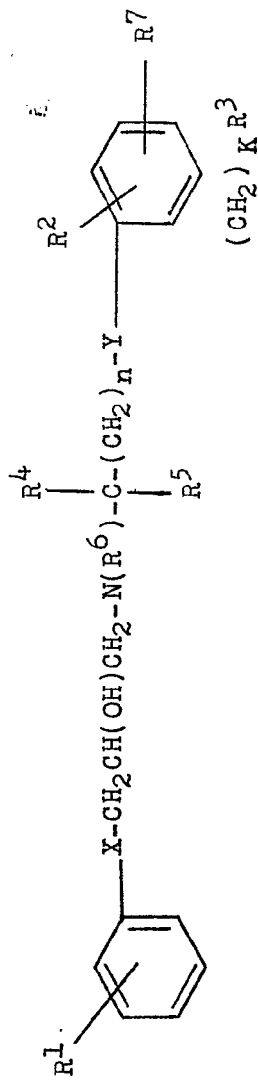


cedimientos descritos en los ejemplos I, IV, V y XI a partir de los compuestos de partida apropiados, siendo preparados aquellos en que R<sup>6</sup> es alcanilo inferior por procedimientos de acilación convencionales a partir de correspondientes compuestos en que R<sup>6</sup> es H.

5



22.12.69



X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
O	O	H	H	2-COOH	H	H	H	H
O	S	2-Cl	2-CH <sub>3</sub>	4-HCO	H	H	H	3-CH <sub>3</sub>
S	O	3-I	3-Cl	2-HSO <sub>3</sub>	H	H	H	5-Cl
S	S	4-Br	4-n-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2-HSO <sub>2</sub>	H	H	H	6-Br
O	SO	6-F	6-OCH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> COO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2-F
O	SO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	2-F	6-CN	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-n-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
S	CH <sub>2</sub>	5-iso C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-I	2-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
S	NH	4-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CO	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	4-I

373606



$\bar{X}$	$\bar{Y}$	$\bar{R}^1$	$\bar{R}^2$	$\bar{R}^3$	$\bar{R}^4$	$\bar{R}^5$	$\bar{R}^6$	$\bar{n}$	$\bar{K}$	$\bar{R}^7$
0	NCH <sub>3</sub>	3-nOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2	2	5-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
0	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3	2	3-OCH <sub>3</sub>
0	NC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-tOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl	3-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> CO	1	0	H
0	N-isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	3	0	3-CH <sub>3</sub>
0	S	4-Cl	H	4-COM(nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CO <sub>2</sub>	2	0	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
S	NH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1	0	H
0	0	2-CH <sub>3</sub>	3-tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	5-NH <sub>2</sub> NHCO	isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	1	0	H
0	0	3-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Br	4-NH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	0	5-tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
S	S	5-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl	2-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	1	0	H
S	S	2-F	2-CH <sub>3</sub>	4-SO <sub>2</sub> N(nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	1	0	3-CH <sub>3</sub>
S	S	4-CH <sub>3</sub>	2-Cl	4-COM(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	0	5-Br

373606



22.12.69

X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	n	K	R <sup>7</sup>
S	S	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	5-CH <sub>3</sub>	3-SO <sub>2</sub> N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	0	6-Cl
O	CH <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	5-CONHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1	0	2-CH <sub>3</sub>
O	NH	2-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3-CONHN( $\overline{n}$ C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	1	0	H
O	NH	3-CH <sub>3</sub>	H	4-SO <sub>2</sub> NHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1	0	H
O	NH	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	2-SO <sub>2</sub> NHN( $\overline{t}$ C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	1	0	H
O	O	2-Cl	5-OCH <sub>3</sub>	3-CONHN(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1	0	H
O	O	4- $\overline{n}$ C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-SO <sub>2</sub> NHN(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	1	0	H
O	O	2-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3-CON(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2	0	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
O	O	3-isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-CON(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	0	5-isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
O	O	3- $\overline{t}$ C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub>	5-CON(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	0	H
O	S	2-CH <sub>3</sub>	H	4-CON(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N)	CH <sub>3</sub>	H	isoC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	1	2-iso-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
O	O	4-Cl	H	4-(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O)NSO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO	1	2	3-Cl
O	SO	4-Cl	H	5-(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )NSO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	1	3- $\overline{t}$ OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
O	SO <sub>2</sub>	4-Cl	H	3-(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> )NSO <sub>2</sub>	H	$\overline{n}$ C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	1	2	5-isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

373606

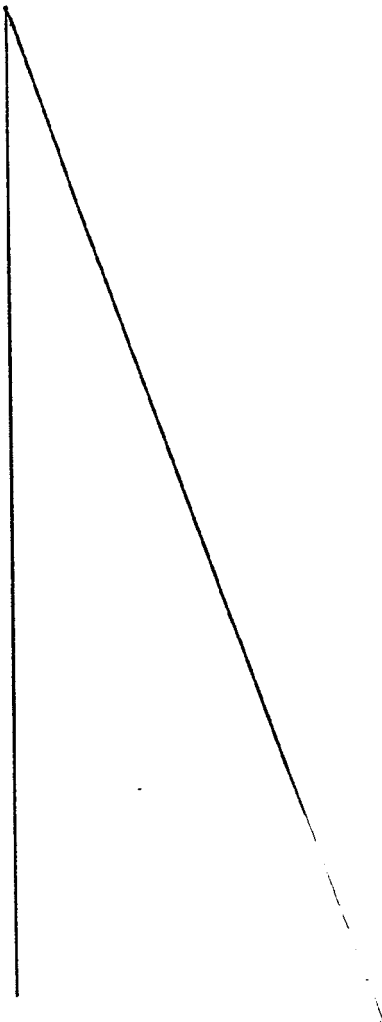


X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	n	K	R <sup>7</sup>
0	S	5-isoOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	5-(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N)NSO <sub>2</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	2	3-isoOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
0	S	5-OCH <sub>3</sub>	4-Cl	2-CH <sub>3</sub> OSO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	1	0	H
0	0	2-CH <sub>3</sub>	2-Cl	4-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OSO	CH <sub>3</sub>	H	H	2	0	6-Cl
0	0	2-CH <sub>3</sub>	H	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OCO	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	3	0	H
0	0	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub> OSO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO	1	0	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
0	0	3-Br	5-isoOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OSO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	3	0	H
0	0	6-Cl	4-isoOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2-CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	2	1	H
0	0	5-F	H	4-N <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CO	2	1	H
0	0	2-CH <sub>3</sub>	5-tOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	1	0	H
0	0	2-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	5-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	0	H
0	0	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	1	0	H
0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	4-CONH <sub>2</sub>	H	H	H	2	0	H
0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	4-CONH <sub>2</sub>	H	H	H	1	0	H
0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	4-CONH <sub>2</sub>	H	H	H	0	0	H
0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	0	H



22.12.69

<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>6</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H
0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	2-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H





La actividad de compuestos del invento en calidad de agentes de bloqueo beta-adrenérgicos ha sido mostrada por su eficacia en uno o más de los siguientes ensayos: (a) bloqueando la acción de catecolaminas inyectadas sobre el corazón de cobaya o cerdo de Guinea perfundido aislado; (b) suprimiendo la taquicardia inducida por isoprenalina en el ratón o en el gato anestesiado; (c) bloqueando la acción estimulante de isoprenalina sobre la enzima de adenil ciclasa presente en el músculo del corazón de la rata.

En el ensayo (a), se miden la fuerza y la velocidad de contracción, y el caudal a través de los vasos de la coronaria. Se obtienen las respuestas a dosis normales de una o más catecolaminas, y se administra entonces el compuesto de ensayo. Las catecolaminas y los compuestos de ensayo son inyectados en todos los casos directamente en el fluido de perfusión inmediatamente antes de entrar en los vasos de la coronaria. Las dosis de catecolamina son repetidas y se mide la extensión de inhibición de las respuestas por el compuesto de ensayo.

En el ensayo (b), se administra, a grupos de 5 ratas anestesiadas con uretano, el compuesto de ensayo (10 mg/kg) subcutáneamente. Se registran las velocidades del corazón antes de la administración y durante 30 minutos después, y a las ratas se administra después una dosis de provocación subcutanea de isoprenalina (0,1 mg/kg). El grado de taquicardia inducida por la isoprenalina es registrado a intervalos de 15 minutos. Similarmente, a gatos cloralosados se administran dosis de 0,1 a 1,0 mg/kg) del compuesto de ensayo intravenosamente, y se mide el



1961

efecto de una dosis de provocación de isoprenalina sobre la velocidad del corazón.

5 En el ensayo (c), un corazón de rata homogeneizado en un medio normalizado es incubado con ácido adenosin-5'-trifosfórico (ATF) marcado con tritio, con y sin isoprenalina, y el compuesto de ensayo es añadido en diferentes concentraciones al preparado homogeneizado con la isoprenalina. Después de incubar a 30°C, se añade ácido 3',5'-adenosin-5'-monofosfórico cíclico (AMF-cíclico) 10 que contiene una proporción conocida de material marcado con carbono-14, y se hace cesar la síntesis de AMF-cíclico por la enzima de adenil ciclase elevando la temperatura. Se separa y se purifica AMF-cíclico y la cantidad sintetizada en cada caso por la enzima es medida 15 como su proporción de tritioacarbono-14. La concentración de compuesto de ensayo que proporciona una inhibición de 50% del efecto estimulante de la isoprenalina sobre la síntesis de AMF cíclico se toma como una medida de esta actividad.

20 Por estos criterios, los compuestos más activos son aquellos en que R<sup>3</sup> está en la posición 2 ó 4 y es un grupo carbamoilo (incluyendo N-amino-carbamoilo), carbamoil-metilo, metoxicarbonilo o ciano, R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo metilo, R<sup>5</sup> es hidrógeno, y n es 1.

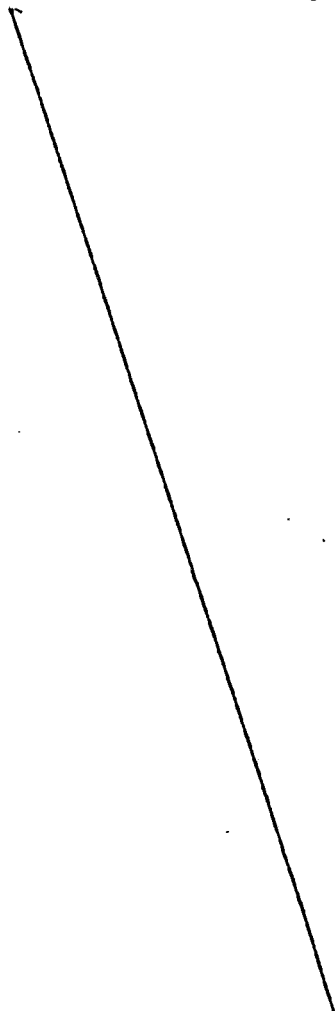
25 La actividad de compuestos del invento como agentes antihipertensivos ha sido mostrada por su eficacia para reducir la presión sanguínea en ratas o perros hipertensivos conscientes, utilizando una dosis subcutánea de 10 mg/kg en la rata y una dosis oral de 30 20 mg/kg en el perro. Los compuestos que tienen la máxima

22.12.69



actividad en estos ensayos son aquellos en que  $R^3$  es un grupo carbamilo o nitro en la posición 2,  $R^4$  es hidrógeno o un grupo metilo,  $R^5$  es hidrógeno y n es 1 ó 2.

5 El siguiente ejemplo muestra la actividad terapeutica de muchos de los compuestos cuyas preparaciones están ilustradas en los ejemplos anteriores.



373606

22.12.69

Ejemplo XI

Actividad antihipertensiva

Actividad beta-bloqueante

Ejemplo Nº referencia	Actividad beta-bloqueante		Actividad antihipertensiva	
	Ensayo (c)	Ensayo (b)	Ensayo (b)	Perro
II	N.R.	**	N.R.	++
I	N.R.	**	N.R.	+
IV	N.R.	*	**	0
V	N.R.	N.R.	*	N.R.
III	1x10 <sup>-6</sup> M	***	***	++
VI	N.R.	N.R.	*	N.R.
XIII (1)	N.R.	***	++	++
XIII (2)	N.R.	***	***	+



1969

373606

Ejemplo XL (cont.)

Actividad antihipertensiva

Actividad beta-bloqueante

Ejemplo Nº referencia	Ensayo (c) adenil ci- clasa DI50	Ensayo (b) Gato cloralosado inhibición de ta- quicardia de iso- prenalina Dosis: 0,1 a 1,0 mg/kg (intravenosamente)	Ensayo (b) Inhibición de taqui- cardia de isoprenalina Dosis: 10 mg/kg (subcutaneamente)	Rata Dosis 10 mg/kg (subcuta- nea)	Perro Dosis 20 mg/kg (oral- mente) 0 5 mg/kg (intrave- nosamente)
XIV	< 1x10 <sup>-6</sup> M	***	***	+	+
XV	1x10 <sup>-5</sup> M	*	**	+	++
XVI	3x10 <sup>-6</sup> M	**	**	+	+
XVII	5x10 <sup>-6</sup> M	***	**	+	+
XVIII	5x10 <sup>-6</sup> M	**	**	+	0
XI	7x10 <sup>-7</sup> M	***	***	++	+
XIX	2x10 <sup>-6</sup> M	**	***	0	0
XX	3x10 <sup>-6</sup> M	***	**	0	?



373606

22.12.69

Ejemplo XL (cont.)

Actividad antihipertensiva

Actividad beta-bloqueante

Ejemplo Nº	Actividad beta-bloqueante		Actividad antihipertensiva	
	Ensayo(c)	Ensayo(b)	Rata	Ferreo
referencia	adenil ci- clasa DI <sub>50</sub>	Gato cloralosado inhibición de ta- quicardia de iso- prenalina Dosis: 0,1 a 1,0 mg/kg (intravenosamente)	Inhibición de taqui- cardia de isoprena- lina Dosis: 10 mg/kg (subcutaneamente)	Dosis 20 mg/kg (oralmente) 5 mg/kg (intravenosa- mente)
XXII	1x10 <sup>-5</sup> M	N.R.	N.R.	0
XXI	2x10 <sup>-6</sup> M	***	0	+
XXVIII	7,5x10 <sup>-6</sup> M	*	++	+(i.v.)
XXIX	2x10 <sup>-6</sup> M	***	N.R.	++
XXX	3x10 <sup>-6</sup> M	**	N.R.	N.R.
XXXI	2x10 <sup>-6</sup> M	***	+	+
XXXII	1x10 <sup>-6</sup> M	***	N.R.	N.R.
XXXIII	1x10 <sup>-6</sup> M	***	N.R.	N.R.

373006



Ejemplo XL (cont.)

Ejemplo Nº	Actividad beta-bloqueante		Actividad antihipertensiva	
	Ensayo(c)	Ensayo(b)	Ensayo(b)	Rata
referencia	adenil ci- clasa DI 50	gato cloralosado inhibición de ta- quicardia de iso- prenalina Dosis: 0,1 a 1,0 mg/kg (intravenosamente)	Inhibición de taquí- cardia de isoprena- lina Dosis: 10 mg/kg (subcutáneamente)	Dosis 20 mg/kg (oralmente) 0 5 mg/kg (intravenosa- mente)
XXXV	$1 \times 10^{-6}M$	***	***	N.R.
XXXIV	$3 \times 10^{-6}M$	**	**	+
XXIII	$3 \times 10^{-6}M$	***	**	N.R.
XXIV	$2 \times 10^{-6}M$	**	**	+
VII	$1 \times 10^{-6}M$	***	***	+
XXV	$2 \times 10^{-6}M$	N.R.	**	N.R.
XXVI	$2 \times 10^{-6}M$	N.R.	**	N.R.
XXVII	$3 \times 10^{-6}M$	N.R.	**	N.R.
				+(i.v.)



22.12.69

Ejemplo XL (cont.)

Activida beta-bloqueante

Actividad antihipertensiva

Ejemplo Nº referencia	Ensayo(c)	Ensayo(b)	Ensayo(b)	Rata	Perro
	adenil ci- clasa DI <sub>50</sub>	Gato cloralosado inhibición de ta- quicardia de iso- prenalida Dosis: 0,1 a 1,0 mg/kg (intravenosamente)	Inhibición de taqui- cardia de isoprena- lina Dosis: 10 mg/kg (subcutáneamente)	Dosis 10 mg/kg (subcutá- nea)	Dosis 20 mg/kg (oralmente) 0 5 mg/kg (intrave- nosamente)
VIII	$1 \times 10^{-6} M$	***	***	+	++
IX	$2,3 \times 10^{-6} M$	N.R.	*	N.R.	N.R.
X	$9,6 \times 10^{-7} M$	N.R.	**	N.R.	N.R.
XXXVI	$4,7 \times 10^{-6} M$	N.R.	*	N.R.	N.R.
XXXVII	$6,9 \times 10^{-7} M$	N.R.	**	N.R.	N.R.
XXXVIII	$3,5 \times 10^{-6} M$	N.R.	*	N.R.	N.R.

373606



Ejemplo XI. (cont.)

Actividad antihipertensiva

Ejemplo Nº	Ensayo (c)	Ensayo (b)	Ensayo (b)	Rata	Perro
referencia	adenil ciclasa DI50	Gato cloralosado inhibición de ta- quicardia de iso- prenalina Dosis: 0,1 a 1,0 mg/kg (intravenosamente)	Inhibición de taquicar- dia de isoprenalina Dosis: 10 mg/kg (intravenosamente)	Dosis 10 mg/kg (subcu- tanea)	Dosis 20 mg/kg (oralmente) 0 5 mg/kg (intraveno- samente)

XII 4x10<sup>-6</sup>M N.R. N.R. N.R.

CLAVE:

- (\*\*\*) = aproximadamente igual de activa que el propanolol
- (\*\*) = algo menós, (\*) mucho menos activa que el propanolol
- N.R. = No hay resultados disponibles
- ++ = actividad hipertensiva, buena, + actividad hipertensiva moderada,
- 0 = ninguna actividad hipertensiva.
- ? = resultados anómalos.



1965

373606



1969

5 EJEMPLO XLI.- La sal de clorhidrato de cada uno de los compuestos de los Ejemplos I-XXXIX es preparada disolviendo el compuesto en forma de la base libre en una solución acuosa que contiene una cantidad equivalente de ácido clorhídrico y evaporando la solución resultante.

10 Similarmente, se preparan otras sales por adición de ácido por este mismo procedimiento, que corresponden al bromhidrato, yohidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y para-toluensulfonato, empleando el ácido apropiado.

15 EJEMPLO XLII. El producto de condensación con aldehído de cada uno de los compuestos de los Ejemplos I-XXXIX es preparado haciendo reaccionar el compuesto en forma de una base libre, en que R<sup>6</sup> es hidrógeno, con formaldehído en etanol y un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico o acético, a una temperatura elevada, y después el producto es recuperado, después de eliminar el agua en exceso, por destilación azeotrópica o por medio  
20 de un disolvente de arrastre tal como benceno.

25 Similarmente, los otros productos de condensación con aldehído son preparados por este mismo procedimiento correspondiente a acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído e isobutiraldehído.

30 EJEMPLO XLIII. El éster de ácido carboxílico de cada uno de los compuestos de los Ejemplos I-XXXIX es preparado acilando de la manera convencional el compuesto en forma de la base libre con cloruro de acetilo y recuperando el éster.

22.12.69

- 45 -

373606



Similarmente, se preparan otros ésteres de ácido carboxílico, empleando este mismo procedimiento, correspondiendo a cloruro de formilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de benzoilo, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, cloruro crotónico y anhídrido crotónico.

Los niveles de dosificación a la que los compuestos de la invención deben ser administrados dependerá del fin para el que sean administrados, esto es, el tratamiento de estados cardíacos ya mencionados o el tratamiento de hipertensión y también de la vía y administración, es decir, oral o parenteral, por ejemplo intravenosa. Dependerá también de la edad, peso corporal e idiosincrasia del paciente individual, determinando el médico en cualquier caso la dosis apropiada que es más adecuada para un paciente. En general, sin embargo, los niveles de dosificación oral para el tratamiento de estados cardíacos estará en el margen de 0,5 a 4 mg/kg/día, y para el tratamiento de la hipertensión estará en el margen de 2 a 10 mg/kg/día, siendo administradas estas cantidades en hasta cuatro dosis divididas por día. Los niveles de dosificación para administración intravenosa serán aproximadamente una décima de éstos en una dosis única. Así, para un paciente adulto promedio (70 kg.), las dosis orales individuales en forma de tabletas o capsulas estará en el margen de 10 a 200 mg. del compuesto activo y las dosis intravenosas estarán en el margen de 1 a 20 mg. del compuesto activo.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, los días 18 de Noviembre de 1.968,



bajo el Nº 54534/68 y el 5 de Junio de 1.968, bajo el Nº 28492/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.


5

- R E I V I N D I C A C I O N E S -

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 siguientes:

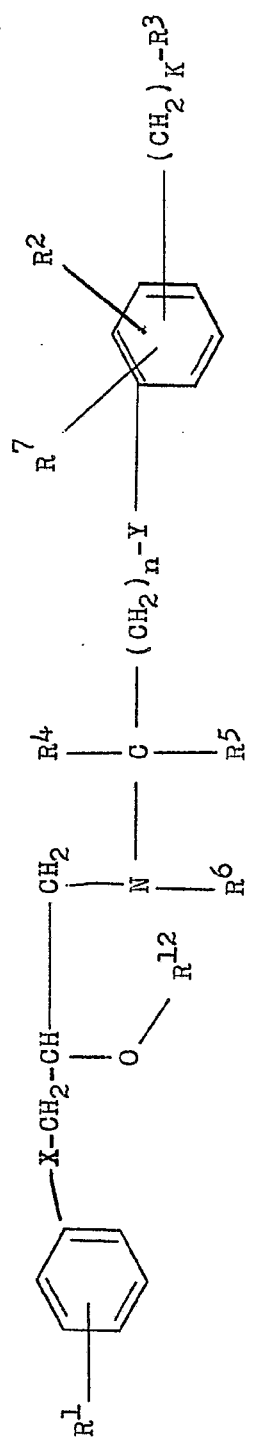
10

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de propanolamina, de fórmula

  
22.12.69

- 47 -

373606

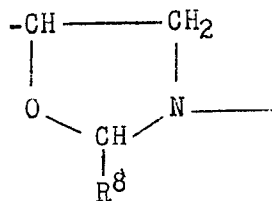


22.12.69

373606



y sales por adición de ácido de los mismos, aceptables far-  
 maceuticamente, en el cual  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, al-  
 cohilo inferior, alcoxilo inferior, fenilo, ó alcohilo in-  
 ferior fenil-substituido;  $R^2$  y  $R^7$ , son iguales o diferen-  
 tes, y son hidrógeno, halógeno, alcohilo inferior o alco-  
 xilo inferior;  $R^3$  es un sustituyente polar de sustracción  
 de electrones, y es carboxilo, alcoxycarbonilo inferior,  
 formilo, alcanóilo inferior, sulfo, sulfino, alcoxi in-  
 ferior-sulfonilo, alcoxi inferior sulfinilo, ciano, azi-  
 do, nitro, trifluorometilo,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $CONHR^9R^{10}$ ,  
 y  $SO_2NHR^9R^{10}$ , en las que  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno hidrógeno,  
 alcohilo inferior o fenilo, o , cuando se toman juntamente  
 con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, completan  
 un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste  
 en pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino;  $R^4$  y  
 $R^5$  son iguales o diferentes y son hidrógeno o alcohilo  
 inferior;  $R^6$  es hidrógeno, alcohilo inferior, alcanóilo  
 inferior o benzilo cuando  $R^{12}$  es hidrógeno, alcanóilo  
 inferior o aroílo, y, cuando  $R^6$  y  $R^{12}$  son tomados conjun-  
 tamente, forma parte de un anillo de oxazolidina, estan-  
 do indicado dicho anillo por la fórmula parcial



25

en la que  $R^8$  es hidrógeno o un grupo alcohilo inferior;  
 X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre, sulfinilo,  
 sulfonilo, metileno o  $N(R^{11})$ , en donde  $R^{11}$  es hidrógeno  
 o alcohilo inferior; n es de 0 a 3 cuando Y es metileno  
 y n es de 1 a 3 cuando Y es distinto de metileno; y K es

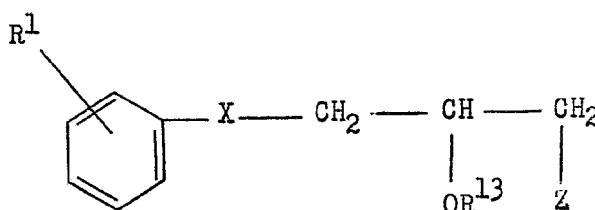
30

22.12.69



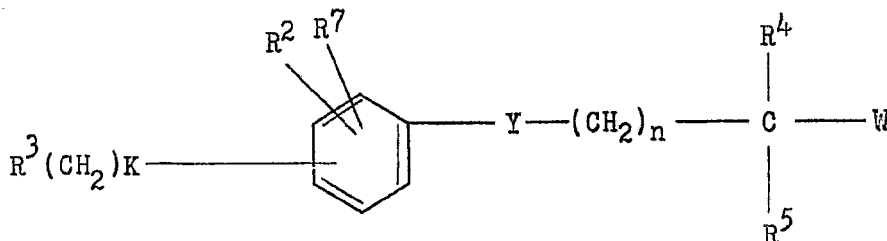
de 0 a 2; caracterizado por a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

5



con un compuesto de fórmula

10



15

en donde  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{X}, \text{Y}, \text{K}$  y  $n$  tienen los mismos significados definidos anteriormente, en los que, cuando  $\text{R}^{13}$  es hidrógeno, cuando  $\text{Z}$  es halógeno u otro grupo de partida apropiado, tal como  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{O}-$  ó  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{O}-$ , ó  $\text{R}^{13}$  y  $\text{Z}$ , cuando se toman conjuntamente,

20

forman un enlace simple,  $\text{W}$  es  $-\text{NHR}^6$ , en la cual  $\text{R}^6$  es hidrógeno o en la cual, cuando  $\text{W}$  es  $\text{Z}$ , como se ha definido anteriormente,  $\text{Z}$  es  $\text{W}$  como se ha definido anteriormente, y cuando  $\text{Z}$  es también  $-\text{NH}_2$ , cuando  $\text{R}^{13}$  es hidrógeno, entonces  $\text{W}$  y  $\text{R}^5$  se toman conjuntamente, forman

25

un oxígeno de carbonilo ( $=\text{O}$ ), dando lugar a una base de Schiff que es subsiguientemente reducida; b) y, si se desea, hacer reaccionar subsiguientemente los productos

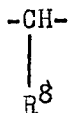
formados anteriormente con un aldehído de fórmula  $\text{R}_8\text{CHO}$ , en la que  $\text{R}_8$  es según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto en el que  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^6$ , cuando se toman con-

30

22.12.69



juntamente, son



5 c) y/o, si se desea, hacer reaccionar subsiguientemente los productos formados anteriormente con un alcanilo inferior o un haluro o anhídrido de aroilo, para dar un compuesto de fórmula I, en la que  $\text{R}^{12}$  es alcanilo inferior o es aroilo; y las sales de los mismos aceptables  
10 farmacéuticamente.

2.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROPANOLAMINA.

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

15 Esta Memoria consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 SEP. 70

P.A.

373606

22.12.69  
f.b.