

379062

76 00
P - 44.490

AEL 207-1 Spa.



379062

MEMORIA DESCRIPTIVA

ESTABLECIMIENTO	
CLASIFICACION	
CLASE	C. 7
SUBCLASE	C

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET HASSLE

entidad sueca

con domicilio en Kärragatan 5, S-431 33 Mölndal, Suecia

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS FENOXIHIDROXIPRO-
PILAMINAS"

(Clase Internacional C07c)

10.10.72

-- 1 --

10

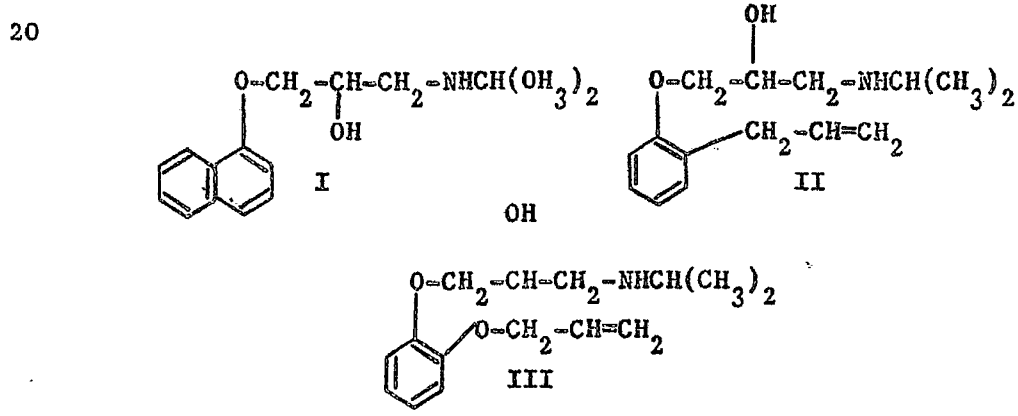

La presente invención se refiere a la preparación de nuevas fenoxihidropropilaminas, más particularmente fenoxihidropropilaminas p-alcoxialcoxi-sustituidas, así como a la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen tales fenoxihidropropilaminas p-alcoxialcoxi-sustituidas.

El principal objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos de fenoxihidropropilamina p-alcoxialcoxi-sustituida, que tienen propiedades farmacológicas valiosas.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos que pueden ser formulados en preparaciones farmacológicas, en dosis unitarias.

Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos que pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades cardiacas.

Se ha mostrado que los agentes de bloque beta-receptores, tales como propanol (I), alprenolol (II) y oxiprenolol (III):



10.10.72

379062

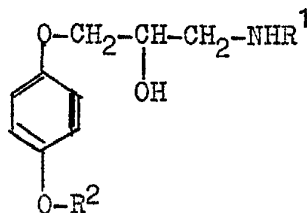


poseen buenos efectos terapéuticos en enfermedades cardiacas y vasculares tales como angina de pecho, hipertonia, neurostenia vasorreguladora y ciertas formas de arritmia.

5 Sin embargo, ha resultado que estos compuestos presentan los inconvenientes de bloquear no solo los receptores-beta del corazon, lo que conduce al efecto terapeutico, sino que bloquean también los receptores-beta de los vasos sanguíneos y de los bronquios. Esto puede conducir a efectos secundarios indeseables en pacientes que tengan
10 simultáneamente asma abierto o latente. En tales casos, un bloqueo de los receptores-beta de los bronquios puede conducir a broncoespasmo y ataques de asma; por esa razón, el asma es una contraindicación en el tratamiento con sustancias comunes de bloqueo de receptores-beta tales como
15 los anteriores compuestos I, II y III. El efecto de bloqueo de receptores de vasos, de estos compuestos, conduce a que la adrenalina segregada de la médula suprarrenal tenga un puro efecto presor, en vez del efecto equilibrado presor-depresor que tiene la adrenalina en pacientes no tratados.

20 Así, aún otro objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen efectos terapéuticos en enfermedades cardiacas, sin producir complicaciones debidas al bloqueo beta de los bronquios y vasos sanguíneos.

Estos y otros objeto relacionados se consiguen
25 proporcionando nuevos derivados de fenoxihidroxipropilamina p-alcoxialcoxi-sustituída, caracterizados por la fórmula:



IV 379062



donde R¹ representa isopropilo o terc-butilo y R² se elige del grupo que consta de -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OC₂H₅, -CH₂CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, y -CH₂CH₂CH₂OCH₃, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas.

5

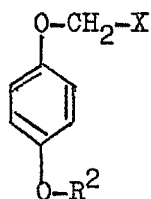
Dado que los nuevos compuestos antes descritos contienen un átomo de carbono asimétrico, existen en formas ópticamente activas que pueden ser resueltas en sus antípodas por técnicas bien conocidas, empleando ácidos ópticamente activos tales como ácido tartárico, ácido canforlo-sulfónico y ácido dibenzoiltartárico, y similares.

10

Las fenoxihidroxi-propilaminas p-alcoxialcoxi-sustituídas de fórmula IV pueden ser preparadas:

A) Haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

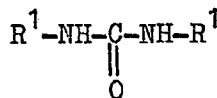
15



V

20

con un compuesto de fórmula:



25

hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R¹ y R² tienen el mismo significado que antes, y X representa $\begin{array}{c} -\text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$ o -CHOH-CH₂-Hal, donde Hal

significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro;

30

B) Haciendo reaccionar un compuesto de la anterior fórmula V con una amina de fórmula H₂N-R¹, hasta la

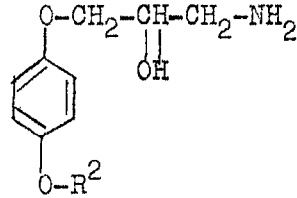
379062



formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R¹, R² y X tienen el mismo significado que antes;

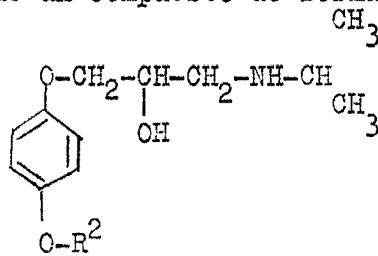
C) Alcohilando un compuesto de fórmula:

5



con reducción, mediante hidrógeno y acetona, hasta la formación de un compuesto de fórmula:

10

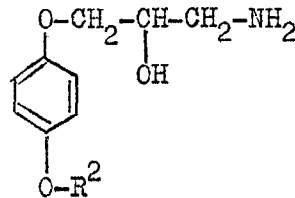


15

en las cuales fórmulas R² tiene el mismo significado que antes;

D) Alcohilando un compuesto de fórmula:

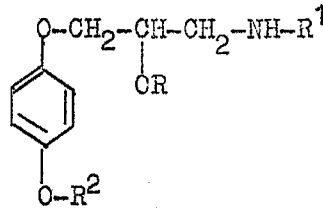
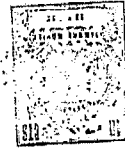
20



por reacción con un compuesto de fórmula Hal-R¹, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R¹, R² y Hal tienen el mismo significado que antes;

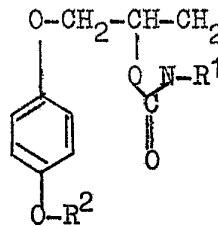
30

E) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:



5 hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las
cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que
antes, y R^3 es un grupo que puede ser escindido hidrolíti-
camente, preferiblemente un grupo acilo o tetrahidropira-
nilo;

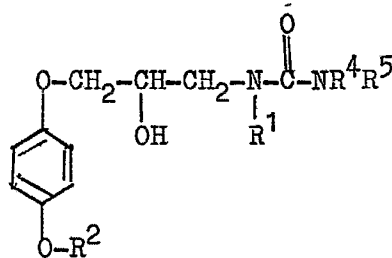
10 F) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:



15

mediante álcali fuerte o ácidos fuertes, hasta la forma-
ción de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas
 R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes;

20 G) Hidrólisis o pirólisis de un compuesto de fór-
mula:

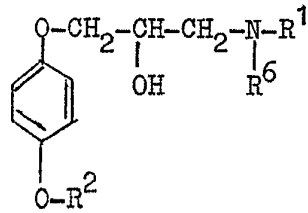


25 hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las
cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que an-
tes, y R^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
un grupo alcoholo inferior, aralcoholo o arilo;

30 H) Hidrólisis o hidrogenolisis de un compuesto
de fórmula:

379062

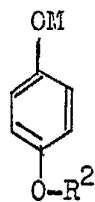
25 ABR 1970



5 hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y R^6 es un grupo protector tal como un grupo bencilo, acetilo o carbobenzoxi.

I) Hacer reaccionar un fenolato de fórmula:

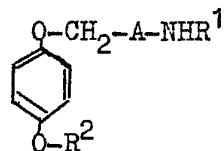
10



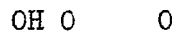
15 con un compuesto de fórmula $\text{X}-\text{CH}_2-\text{NHR}^1$, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 , R^2 y X tienen el mismo significado que antes, y M es un catión, preferiblemente un átomo de metal alcalino;

J) Reducir un compuesto de fórmula:

20



25 preferiblemente mediante un hidruro complejo de metal alcalino, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y A representa $-\text{CH}-\text{C}-$ o $-\text{C}-\text{CH}_2-$;



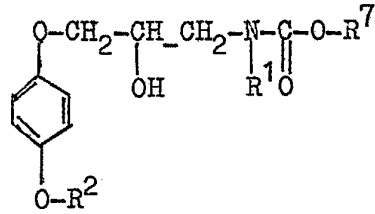
K) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:

30

- 7 -

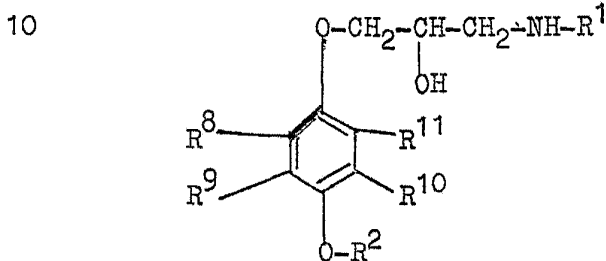
379062

23-4-70



5 hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y R^7 es un grupo alcohol inferior, aralcoholo o arilo, preferiblemente un grupo fenilo; o

L) Hidrogenar un compuesto de fórmula:



15 donde R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se eligen del grupo que consta de hidrógeno y halógeno, tal como cloro o bromo, con tal de que al menos uno de los R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} sea halógeno, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, y, cuando se requiera una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, hacer reaccionar el compuesto así formado con el ácido apropiado.

20

La anterior reacción A) se efectúa en un disolvente orgánico inerte, de alto punto de ebullición, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, benzonitrilo, aceite de parafina o compuestos aromáticos clorados, o en estado fundido a una temperatura de 150-220°C, preferiblemente 180-200°C.

25

En la práctica clínica los compuestos de la presente invención serán administrados normalmente por vía

30



oral, rectal o por inyección, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo, ya sea como base libre o como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, por ejemplo el clorhidrato, lactato, acetato, sulfamato y similares, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por tanto, los términos relativos a los nuevos compuestos de la invención, ya sea genérica o específicamente, están destinados a incluir tanto la base de amina libre como las sales de adición de ácido de la base libre, a no ser que el contexto en que se usen tales términos, por ejemplo en los ejemplos específicos, sea inconsistente con el concepto amplio. El vehículo puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula ingestible. Estas preparaciones farmacéuticas constituyen un nuevo aspecto de la invención. Usualmente, la sustancia activa constituirá de 0,1 a 95% en peso de la preparación, más específicamente de 0,5 a 20% en peso para las preparaciones destinadas a inyección, y de 2 a 50% en peso para las preparaciones adecuadas para administración oral.

Ejemplo 1

1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2

Se disolvió 1,2-epoxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propano (6g) en alcohol isopropílico (25 ml), y se mezcló con isopropilamina (6ml). La mezcla fué tratada a reflujo durante la noche, tras lo cual fué evaporada. La base así obtenida, que cristalizó, fué agitada con algo de éter de petróleo y filtrada. La base fué disuelta en éter, y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter hasta pH 5, al cual precipitó el clorhidrato. Tras recris-



talización a partir de metiletilcetona, se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3--(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 (4,8 g), que tiene un punto de fusión de 92°C. Peso equivalente: hallado 320; calculado, 320.

5 El 1,2-epoxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propano usado como material de partida fue preparado de la siguiente manera:

Se hidrogenó p-benciloximetoxietoxibenceno, usando Pd/C como catalizador, hasta que se absorbió la cantidad calculada de H₂, produciendo p-metoxietoxifenol, que funde a 100°C. Luego se hizo reaccionar el p-metoxietoxifenol con epiclorhidrina, produciendo, tras destilación a presión reducida, 1,2-epoxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propano, que hierve a 160-175°C a 1 mm Hg.

15 EJEMPLOS 2 - 6

Usando el método descrito en el ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos, en forma de sus clorhidratos:

20 Ejemplo 2. 1-isopropilamino-3-(p-etoxietoxifenoxi)-propanol-2; punto de fusión, 94°C. Peso equivalente: hallado 338; calculado, 334.

Ejemplo 3. 1-isopropilamino-3-(p-isopropoxietoxifenoxi)-propanol-2; punto de fusión; 90°C. Peso equivalente: hallado, 348; calculado 348.

25 Ejemplo 4. 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2; aceite de índice de refracción $n_D^{25} = 1,518$; peso equivalente: hallado, 375; calculado 378.

Ejemplo 5. 1-isopropilamino-3-(p-metoxipropoxifenoxi)-propanol-2; punto de fusión, 107°C. Peso equivalente: hallado, 345; calculado, 334.

Ejemplo 6. 1-terc-butilamino-3-(pmetoxipropoxi-
fenoxi)-propanol-2; punto de fusión, 128°C. Peso equiva-
lente: hallado, 350; calculado, 348.

5 En la preparación de los compuestos anteriores
se usaron como materiales de partida los siguientes éteres
fenilglicidílicos sustituidos en para (en los casos en que
no se da el punto de ebullición, el producto crudo no fué
destilado, sino empleado directamente):

10 Eter p-etoxietoxifenilglicidílico, p.eb. 0,08 =
133-148°C.

Eter p-isopropoxietoxifenilglicidílico, p.eb. 0,35
= 142-152°C.

Eter p-metoxietoxietoxifenilglicidílico; se em-
pleó el producto crudo.

15 Eter p-metoxipropoxifenilglicidílico; se empleó
el producto crudo.

Estos éteres fenilglicidílicos se prepararon co-
mo se indica en el ejemplo 1, a partir de los siguientes
fenoles, hasta ahora desconocidos, preparados como se in-
dica en el ejemplo 1 a partir de los correspondientes ben-
20 ciloxibencenos:

p-etoxietoxifenol, p.eb. 0,35 = 130-138°C.

p-isopropoxietoxifenol; se empleó el producto
crudo.

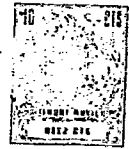
25 p-metoxietoxietoxifenol, p.eb. 0,6 = 150-155°C.

p-metoxipropoxifenol, p.eb. 0,015 = 140-150°C.

Ejemplo 7

Ejemplo que ilustra el método B

30 Se calentaron durante 10 horas en un baño de
agua hirviendo 5 g de p-metoxietoxifenol, 100 ml de epi-



clorhidrina y 0,5 ml de piperidina. Después se evaporó la
mezcla a presión reducida, y el residuo fué disuelto en
cloroformo, y luego fué sometido a extracción con ácido
clorhídrico. La fase de cloroformo fué lavada con agua,
5 secada y evaporada a presión reducida. El residuo, consis-
tente en 3-(p-metoxietoxifenoxi)-1-cloropropanol-2, fué
disuelto en 20 ml de alcohol isopropílico al que se aña-
dieron 10 ml de isopropilamina, y la mezcla fué calentada
en un autoclave, en un baño de agua con agua hirviendo,
10 durante 10 horas. Después se evaporó la mezcla, y el re-
siduo fué agitado con una mezcla de NaOH 2N y éter. La fa-
se etérea fué secada y evaporada a presión reducida. El
residuo así obtenido cristalizó a partir de éter de petró-
leo, y de esta manera el 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxi-
15 fenoxi)-propanol-2 obtenido, con un punto de fusión de 62°C,
en forma de base, fué convertido en el clorhidrato según
el ejemplo 1. El punto de fusión del clorhidrato fué 92°C.

Ejemplo 8

Ejemplo que ilustra el método C

20 Una solución de 20 g de éter p-isopropoxietoxi-
fenilglicidílico en 200 ml de etanol saturado de amoniaco
fué calentada en un autoclave, en un baño de agua con agua
hirviendo, durante 4 horas. Después se evaporó la mezcla,
y el residuo fué disuelto en acetato de etilo, tras lo cual
25 se introdujo en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso.
El clorhidrato de la amina que cristalizó entonces fué se-
parado por filtración, y se disolvieron 5 g en 50 ml de
metanol y 10 ml de acetona. La solución fué enfriada a 0°C,
y se añadieron 5 g de borohidruro sódico en porciones, du-
30 rante 1 hora. Se añadieron otros 2,5 ml de acetona y 0,8

g de borohidruro sódico, y la solución fué mantenida a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se añadieron 150 ml de H₂O. La mezcla fué sometida a extracción con éter, tras lo cual la fase etérea fué secada sobre carbonato potásico y evaporada. El residuo fué transformado en el clorhidrato, disolviendo la base en acetato de etilo e introduciendo HCl gaseoso en la solución. De esta manera se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-isopropoxietoxifenoxi)-propanol-2. Punto de fusión, 90°C.

5

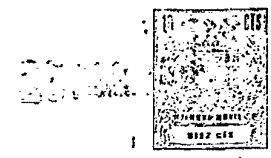
Ejemplo 9Ejemplo que ilustra el método D

15

Una solución de 10 g de éter p-metoxietoxifenilglicidílico en 100 ml de etanol fué saturada con amoniaco, tras lo cual la mezcla fué calentada en un baño de agua que contenía agua hirviendo, durante 4 horas. Después se evaporó la mezcla de reacción, y el residuo fué disuelto en acetato de etilo. Se introdujo HCl en forma gaseosa, haciendo que cristalizase el clorhidrato de amina. Los cristales fueron separados por filtración y disueltos en 70 ml de etanol al que se añadieron 10 ml de bromuro de isopropilo y 12 g de carbonato potásico. La mezcla fué calentada en un autoclave a 120°C durante 10 horas, tras lo cual el etanol fué eliminado por evaporación. Se añadieron al residuo 100 ml de HCl 2N y 100 ml de éter. La fase etérea fué separada y alcalinizada con NaOH2N, y sometida luego a extracción con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo fué secada mediante carbonato potásico, tras lo cual se introdujo HCl gaseoso. Esto causó la cristalización del clorhidrato, que fué separado por filtración y recristalización a partir de metiletilcetona. El clorhidrato de 1-

25

30



isopropilamino-3- (p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 así
obtenido tenía un punto de fusión de 91°C.

Ejemplo 10

Ejemplo que ilustra el método E

5 Una solución de 8 g de 3-(p-metoxietoxifenoxi)-
1-cloropropanol-2 (preparada, por ejemplo, según el méto-
do B) en 15 ml de dihidropirano, fué mezclada con una piz-
ca de ácido p-toluensulfónico. Esto causó un aumento de
temperatura hasta 50°C, y tras haber sido mantenida a esta
10 temperatura durante 30 min, la mezcla fué disuelta en 100
ml de etanol, tras lo cual se añadieron 10 ml de isopropi-
lamina. La mezcla de reacción fué calentada en un autocla-
ve durante 10 horas, en un baño de vapor de agua, y luego
fué evaporada. El residuo fué disuelto en acetato de eti-
15 lo al que se añadió ácido oxálico, y luego fué diluido con
éter. El oxalato así cristalizado fué separado y recrista-
lizado a partir de etanol/éter. Se añadieron al oxalato 50
ml de HCl 2N, y la mezcla fué calentada en un baño de agua
durante 15 min. Tras enfriar, la mezcla fué alcalinizada
20 por adición de NaOH, y la base fué sometida a extracción
con éter. La fase etérea fué secada y evaporada, tras lo
cual el residuo fué disuelto en acetato de etilo, seguido
por introducción de HCl gaseoso. El precipitado así obte-
nido fué recristalizado a partir de metiletilcetona lo que
25 dió el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxife-
noxi)-propanol-2, que tiene un punto de fusión de 90°C.

Ejemplo 11

Ejemplo que ilustra el método F

30 Se disolvieron 5,5 g de 3-isopropil-5-(p-metoxie-
toxifenoximetil)-oxazolidinona-2 en 60 ml de etanol al que



se añadió una solución de 9 g de KOH en 15 ml de H₂O. La mezcla fué tratada a reflujo durante 3 horas. Después se evaporó la mezcla, y el residuo fué disuelto en HCl 2N, y sometido a extracción con éter. La fase acuosa fué alcalinizada con NaOH y sometida a extracción con éter. Tras secar mediante carbonato potásico, se introdujo HCl gaseoso, haciendo que cristalizase el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. El clorhidrato dió, tras recristalización a partir de metiletilcetona, un producto con punto de fusión de 90°C.

Ejemplo 12

Ejemplo que ilustra los métodos A y G

Se disolvieron 4,5 g de éter p-metoxietoxifenilglicídico en 50 ml de tetralina a la que se añadieron 5,7 g de N,N' -diisopropilurea y 20 g de hidróxido de litio, tras lo cual la mezcla fué calentada a 200°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción fué diluída con 50 ml de éter, y agitada con 100 ml de HCl 2N. La fase acuosa fué sometida a extracción con éter, y después alcalinizada por adición de NaOH, y finalmente fué agitada con éter. La fase etérea fué lavada con agua, secada y evaporada. El residuo fué disuelto en acetato de etilo, y el clorhidrato fué precipitado por adición de una solución de HCl gaseoso en éter. El clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2, con punto de fusión de 89°C, fué obtenido tras recristalización a partir de metiletilcetona.

Ejemplo 13

Ejemplo que ilustra los métodos H e I

Se disolvieron 0,46 g de Na en 50 ml de alcohol,



y se añadieron a la solución 3,36 g de p-metoxietoxifenol y 4,8 g de 3-(N-bencil-N-isopropilamino)-1-cloropropanol-2. La mezcla fué calentada en un autoclave en un baño de vapor de agua, durante la noche, y luego fué filtrada y evaporada a sequedad. Se añadieron al residuo 100 ml de HC1 2N, y la mezcla fué sometida a extracción con éter, tras lo cual la fase acuosa fué alcalinizada por adición de NaOH, y después agitada con éter. La fase etérea fué secada y evaporada, y el residuo obtenido fué disuelto en 200 ml de alcohol y neutralizado con HC1 concentrado. Se añadieron a esta solución 0,5 g de catalizador de Pd/C, y la mezcla de reacción fué hidrogenada a presión atmosférica hasta que se hubo consumido la cantidad calculada de H₂. Tras filtrar, la mezcla de reacción fué evaporada a sequedad, y el residuo fué recristalizado a partir de metilacetona, dando el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. Punto de fusión, 92°C.

Ejemplo 14

Ejemplo que ilustra el método J

Se disolvieron 16,8 g de p-metoxietoxifenol en una solución de 4,6 g de Na en 100 ml de etanol. Se añadieron a la solución 12,5 g de ácido 2-hidroxi-3-cloropropiónico, y la mezcla fué tratada a reflujo durante 3 horas. Después la mezcla fué evaporada, y se añadieron al residuo 100 ml de HC1 2N, y después la mezcla resultante fué sometida a extracción con benceno. La fase de benceno fué agitada con solución de bicarbonato sódico que luego fué acidificada por adición de HC1, seguida por extracción con benceno. Tras evaporación se obtuvo el ácido 2-hidroxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propionico, que fué convertido



a N-isopropilamina por disolución del ácido de tetrahidrofurano, seguida por adición de isopropilamina y dicitclohexilidicarbodiimida y calentamiento de la mezcla de reacción a 40°C durante 5 horas. Tras filtrar, se añadieron a la solución 5 g de hidruro de litio aluminio, y la mezcla fué tratada a reflujo durante la noche. Tras trabajar según métodos usuales, se obtuvo 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 que, tras recristalización a partir de éter de diisopropílico, dió un producto con punto de fusión de 62°C.

Ejemplo 15

Ejemplo que ilustra el método K

A 5 g de éster etílico del ácido N-isopropil-N- γ -[3-(p-metoxietoxifenoxi)-2-hidroxipropil]-carbámico se añadieron 25 ml de HCl 2N, y la mezcla fué calentada en un baño de agua durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla fué sometida a extracción con éter, y la fase acuosa fué alcalinizada por adición de NaOH, seguida por extracción con éter. Tras secar y evaporar, y recristalizar a partir de éter de petróleo, se obtuvo 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. Punto de fusión 62°C.

Ejemplo 16

Ejemplo que ilustra el método L

Se disolvieron 16,8 g de p-metoxietoxifenol en 100 ml de tetracloruro de carbono, tras lo cual se añadieron gota a gota 16 g de Br₂, con enfriamiento simultáneo de la mezcla de reacción. Cuando hubo reaccionado el bromo, la mezcla fué agitada con agua, secada y evaporada, tras lo cual se obtuvo un residuo consistente en bromo-p-metoxietoxifenol. Esta sustancia fué hecha reaccionar con



clorhidrina, hasta la formación de la clorhidrina correspondiente, y luego fué hecha reaccionar con isopropilamina según el ejemplo 7, que ilustra el método B, lo cual dió 1-isopropilamino-3-(bromo-p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. Esta sustancia fué convertida en el clorhidrato y disuelta en 200 ml de etanol, y luego fué hidrogenada en presencia de catalizador de Pd/C, a presión atmosférica. Cuando se hubo consumido la cantidad calculada de H₂, la mezcla de reacción fué filtrada y evaporada. El residuo fué disuelto en H₂O y alcalinizado por adición de NaOH, y luego sometido a extracción con éter. Se obtuvo 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 tras secar, evaporar y recristalizar a partir de éter de petróleo.

Ejemplo 17

Resolución de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2

Se disolvieron en 30 ml de acetato de etilo 2,83 g de la base libre de 3-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 y 1,73 g de N-acetil-L-leucina. La fracción así cristalizante tenía después de tres recristalizaciones a partir de acetato de etilo, un $[\alpha]_{365}^{25} = -62,5^{\circ}$ (c = 1, H₂O). Punto de fusión, 125°C. Esta sal fué convertida en el clorhidrato mediante extracción alcalinizada con éter, y tratamiento con HCl gaseoso. Punto de fusión 110°C, y $[\alpha]_{365}^{25} = -32^{\circ}$ (c = 1, H₂O). De la misma forma se obtiene el antípoda óptico basado en N-acetil-D-leucina. $[\alpha]_{365}^{25} = +62.5^{\circ}$ (c = 1, H₂O). Punto de fusión, 125°C.

Ejemplo 18

A partir de los siguientes ingredientes, se produjo un jarabe que contenía 2% (en peso por volumen) de la

sustancia activa:

	1-isoprolamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)- propanol-2 HC1	2,0 g
	Sacarina	0,6 g
5	Azúcar	30,0 g
	Glicerina	5,0 g
	Agente aromatizante	0,1 g
	Etanol 96%	10 ml
	Agua destilada	hasta 100,0 ml

10 El azucar, sacarina y sal de éter fueron disueltas en 60 g de agua caliente. Tras enfriar se añadió la glicerina, y se añadió una solución del agente aromatizante en etanol. Luego se llevó la mezcla hasta un volumen de 100 ml, con agua.

15 La sustancia activa antes indicada puede ser reemplazada por otras sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo 19

20 Se mezcló clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-etoxietoxifenoxi)-propanol-2 (250 g) con lactosa (175,8 g), almidón de patata (169,7 g) y sílice coloidal (32 g). La mezcla fué humedecida con una solución de gelatina al 10%, y granulada a través de un tamiz de 1,68 mm de abertura. Tras secar se añadieron y mezclaron almidón de patata (160 g), talco (50 g) y estereato de magnesio (2,5 g), y la mezcla resultante fué comprimida en tabletas (10.000) que contenían 25 mg de sustancia activa, y que eran adecuadas para ser usadas como tabletas. Las tabletas fueron marcadas con líneas de rotura marrones, para permitir la administración de una dosis distinta de 25 mg o sus múltiplos.

25

30

25 MAR 1970

Ejemplo 20

Se preparó un granulado a partir de clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 (250 g), lactosa (175,9 g) y una solución alcohólica de polivinilpirrolidona (25 g). Tras secar, el granulado fué mezclado con talco (25 g), almidón de patata (40 g) y estereato de magnesio (2,50 g), y comprimido en 10.000 tabletas biconvexas. Estas tabletas fueron revestidas primero con una solución alcohólica de shellac al 10%, y luego con una solución acuosa que contenía sacarosa (45%), goma arábiga (5%), gelatina (4%) y colorante (0.2%). Tras las 15 primeras aplicaciones se usaron talco y polvo de azúcar como polvos para espolvorear. Luego se acabó el revestimiento con un jarabe de azúcar al 66%, y se pulió con una solución de cera de carnauba al 10% en tetracloruro de carbono.

Ejemplo 21

Se disolvieron clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-etoxietoxifenoxi)-propanol-2 (1g), cloruro sódico (0,8 g) y ácido ascórbico (0,1 g) en el agua destilada suficiente para dar 100 ml de solución. Esta solución, cada ml de la cual contenía 10 mg de sustancia activa, fué usada para llenar ampollas que fueron esterilizadas por calentamiento durante 20 min. a 120°C.

Evaluación farmacológica

Se evaluó la actividad intrínseca de los compuestos preparados según los ejemplos 1-6 sobre la velocidad del corazón y el bloqueo de la respuesta vasodilatadora cronotrópica y periférica a la isoprenalina en el gato. Se determinó el bloqueo de la relajación, inducida por iso-



prenalina, de la tráquea aislada del cobaya. Además se evaluó la DL₅₀ aguda en el ratón. Se usó alprenolol como sustancia de referencia.

5 Unos gatos que pesaban de 1,8 a 2,8 Kg fueron anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sodio por via intraperitoneal. Los gatos habían sido tratados previamente con reserpina, 5 mg/kg por via intramuscular, aproximadamente 18 horas antes del experimento. Antes de empezar el experimento se había efectuado la vagotomía bilateral.

10

La velocidad del corazón se registró en un cardiocómetro Offner accionado por el EKG. La presión sanguínea intraarterial media fué registrada de la arteria carótida con un transductor de extensímetro. Una arteria femoral fué abierta en la región inguinal, y se hizo en la pierna una perfusión de sangre suministrada por una bomba Sigma de motor, a velocidad constante.

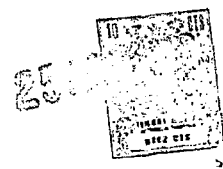
15

La presión de perfusión en la pierna fué registrada mediante un transductor de extensímetro conectado al catéter, distal respecto a la bomba. La zarpa fué excluída de la circulación, mediante una ligadura prieta alrededor del muslo. La insoprenalina inyectada intravenosamente aumentó la velocidad del corazón y redujo la presión de perfusión femoral. Se determinó una dosis de isoprenalina que daba un 70-80% de la máxima respuesta cronotrópica. Esta dosis (usualmente 0,1 mg/kg) fué repetida luego a intervalos de 20 min. Diez minutos antes de cada inyección de isoprenalina, las sustancias ensayadas fueron administradas intravenosamente durante 2 min, empezando con una dosis de 0,01 mg/kg y aumentando al cuádruplo cada

20

25

30



dosis subsiguiente. Se determinaron los efectos intrinsecos de las sustancias del ensayo sobre la velocidad del corazon. Las dosis que producían un 50% de bloqueo de las respuestas de isoprenalina fueron evaluadas a partir de los diagramas de representación logarítmica de la dosis frente al tanto por ciento de bloqueo.

Unas traqueas de cobaya fueron preparadas según Timmerman y Schefer (J. Pharm. Pharmacol., 1968, 20, 78) y suspendidas en solución de Krebs a 37°C, con registro isotónico de las contracciones. Se añadió metacolina al baño, para producir un tono submáximo en los músculos. Se eligió una dosis de isoprenalina que daba 60-70% de la relajación máxima. Tras repetidos lavados y recuperaciones de tono, se añadió una sustancia de ensayo. Se registró el efecto de la dosis elegida de isoprenalina tras 15 min. Este método fué repetido usando dosis en aumento de las sustancias de ensayo, y se determinó la dosis de la sustancia de ensayo que reducía el efecto de la dosis de isoprenalina al 50% del efecto inicial (DE₅₀).

Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

Tabla

Actividad intrínseca sobre la velocidad del corazón en gatos, actividad de bloqueo beta en la velocidad del corazon y resistencia vascular periférica en gatos y en el tono del músculo liso traqueal del cobaya, DL₅₀ tras administración intraperitoneal en ratones.

30

379062



Compuesto según ejemplo nº	Gato reserpinizado	Traquea de cobaya	Ratón			
	Actividad intrínseca % de máx. respuesta a isoprenalina de la velocidad del corazón	Bloqueo beta, velocidad del corazón, razón, DE ₅₀ , mg/kg	Bloqueo beta receptor sistémico vascular periférico, razón, DE ₅₀ , mg/kg	Bloqueo beta, tráquea, DE ₅₀ , mg/ml	DL ₅₀ intraperitoneal, mg/kg	
5	Alprenolol	20	0,1	0,05	0,03	100
	1	30	0,2	16	4,0	275
	2	28	0,15	40	4,0	225
10	3	20	0,3	15	3,0	175
	4	18	0,7	20	10	400
	5	25	0,3	2	8,0	160
	6	10	0,6	10	2,0	120

15

Todos los agentes tenían una actividad estimuladora beta intrínseca moderada. En lo que respecta al bloqueo receptor beta cardiaco, las sustancias de ensayo fueron de 1,5 a 7 veces menos activas que el alprenolol. La actividad de bloqueo beta vascular periférica de las seis sustancias de ensayo fué de 40 a 800 veces menor que la del alprenolol. En tráquea aislada, las sustancias de ensayo fueron de 70 a 250 veces menos activas que el alprenolol.

20

25

Los resultados muestran que las seis sustancias de ensayo produjeron un bloqueo de los receptores beta cardiacos relativamente más fuerte que de los receptores de músculos lisos. Debido a su cardioselectividad, se puede esperar que las sustancias de ensayo produzcan efectos terapéuticos en las enfermedades cardiacas, sin producir complicaciones debidas a bloqueo beta en los bronquios y vasos

30



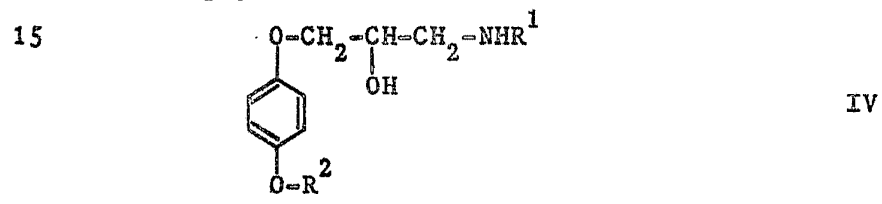
sanguíneos. La moderada actividad estimuladora beta intrínseca de las sustancias disminuirá el riesgo de producir fallo cardiaco.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suecia el 21 de Mayo de 1969, bajo el número 7153/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar nuevas fenoxihidroxipropilaminas de fórmula:



donde R¹ representa isopropilo o terc-butilo, y R² se elige del grupo que consta de -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OC₂H₅,

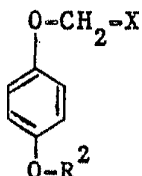
10.10.72

379062

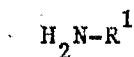


-CH₂CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ y -CH₂CH₂CH₂OCH₃, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

5



10 con una amina de fórmula:



hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales
15 fórmulas R¹ y R² tienen el mismo significado que antes, y X representa -CH - CH₂ ó -CHOH-CH₂-Hal, significando Hal un átomo de
0

halógeno, preferiblemente cloro, y, cuando se requiere una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, ha-
20 cer reaccionar el compuesto así formado con el ácido apropiado.

2.- Procedimiento para preparar nuevas fenoxi-
hidroxipropilaminas.

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

11.10.72

- 25 -

379062



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

10 OCT. 1972

Madrid,

P. A.

Alfred de...
For...
[Signature]

10.10.72

BPD/.

379062