

P.- 44.836

B 14.202
P.C. 5171-71UKB
LH/MK(SDG)

379670

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>007</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>c</u> <u>k 6</u>



Memoria descriptiva

379679

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de PFIZER CORPORATION

entidad / ~~corporacion~~ panameña

con domicilio en 15½ Avenida Santa Isabel, Colón, República
De Panamá, con establecimiento comercial en
102 Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas

por: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-
CIPAL Nº 373606 solicitada el 17 de Noviembre de 1.969
por "Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de propanolamina".

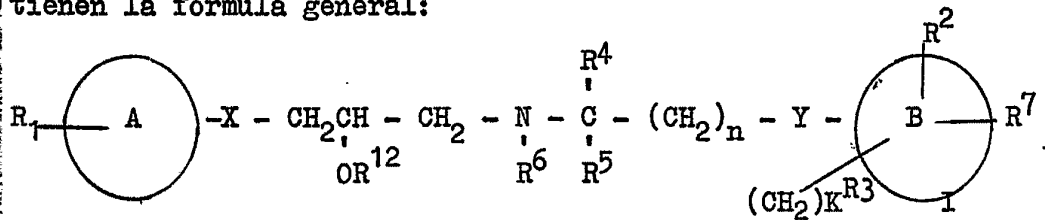
(Clase Internacional C07c)



La invención se refiere a nuevos derivados de propanolamina, que poseen propiedades terapéuticas útiles.

Los compuestos de la invención son aquellos que tienen la fórmula general:

5



10

15

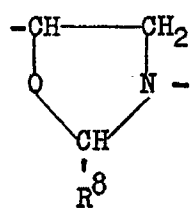
20

25

30

y las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en la cual los anillos A y B son ambos naftiló, o bien cuando el anillo A o B es naftilo, el otro anillo es fenilo, R¹ es hidrógeno halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenilo o fenilo sustituido por alcoholo inferior; R² y R⁷ son iguales o diferentes y son hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, o alcoxi inferior; R³ es un sustituyente polar aceptador de electrones y es carboxi, alcóxicarbonilo inferior, formilo, alcanoilo inferior, sulfo, sulfino, alcóxisulfino inferior, alcóxisulfino inferior, ciano, azido, hidrazino sustituido por alcoholo inferior, nitro, trifluorometilo, CONR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, CONHNR⁹R¹⁰, o SO₂NHNR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y son hidrogeno, alcoholo inferior, o fenilo, o, cuando se toman conjuntamente con el átomo demitrógeno al que están unidos, completan un grupo heterocíclico que es pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino; R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alcoholo inferior; R⁶ es hidrógeno, alcoholo inferior, alcanoilo inferior o bencilo, cuando R¹² es hidrógeno, alcanoilo inferior o arilo, y cuando R⁶ y R¹² se toman conjuntamente, forman parte de un anillo de oxazolidina, estando dicho anillo indicado por la fórmula parcial.

379679



5 en la que R⁸ es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, metileno ó N(R¹¹) donde R¹¹ es hidrógeno y alcoholo 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 de
 10 0 a 2; y cuando los anillos A y B son ambos fenilo, X e Y son ambos oxígeno, R¹ es alcoholo inferior, fenilo, halógeno o alcoxi inferior, R² y R⁷ son iguales o diferentes y son hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, R³ es CONR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y
 15 son hidrógeno, alcoholo inferior o fenilo, R⁴ es hidrógeno o alcoholo inferior, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno o bencilo, R¹² es hidrógeno, n es 1, 2 o 3 y K es cero ó 1.

20 Los compuestos de la invención, lo que incluye isómeros ópticamente activos, tienen la propiedad de bloquear los receptores B-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 la hipertensión.

25 Los sustituyentes polares aceptadores de electrones, son aquellos que contienen un grupo polar con su átomo electropositivo adyacente al anillo de fenilo, e incluyen aquellos en los que grupo polar está separado del anillo de naftilo o fenilo por un grupo metileno o etileno.

30 Los grupos polares incluyen los grupos carbonilo, sulfonilo,

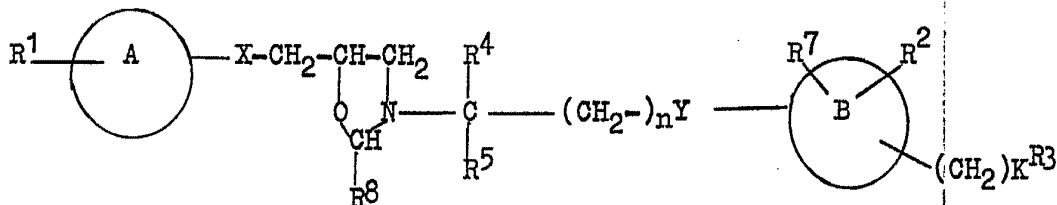


sulfinilo, ciano, azido, nitro y trihalo-metilo, y R^3 , en la fórmula anterior, puede ser por consiguiente, por ejemplo un grupo carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, formilo, alcancilo inferior, carbamoilo, sulfo, sulfino, alcoxisul-
5 fonilo, alcoxifulfinilo, sulfamoilo, ciano, azido, nitro o trifluorometilo, o cualquiera de tales grupos separado del anillo de fenilo por un grupo metileno o etileno, por ejemplo, un carboximetilo, alcoxi inferior carbonil-metilo, formil-metilo, acetonoilo y otros radicales alcancilo infe-
10 rior-metilo, carbamil-metilo, sulfometilo, sulfinometilo, alcoxi inferior sulfonil fenilo (y sulfinil)-metilo, sulfamoil-metilo y ciano metilo, así como los correspondientes radicales etilo sustituidos por grupos polares.

Los grupos carbamoilo y sulfamoilo son aquellos
15 que tienen la fórmula $-CO.NR^9R^{10}$ y $-SO_2.NR^9R^{10}$, respectivamente, donde R^9 y R^{10} son, cada uno, hidrógeno o un grupo alcoholo inferior o arilo, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico, por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperidino,
20 piperazono o morfolino, y N-amino derivados de aquellos en los que R^9 es hidrógeno, por ejemplo el grupo $-CO.NHNH_2$ y sus alcohol o aril sustituyentes.

En esta Memoria, "halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y iodo; y el término "inferior", utilizado para
25 calificar un grupo alcoholo (R), alcoxi(OR), o alcancilo (RCO), indica que en tal grupo R contiene hasta 4 átomos de carbono.

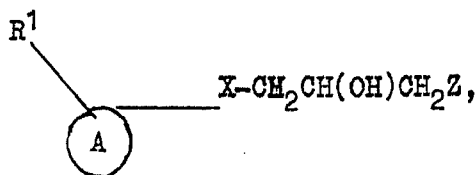
Los productos de condensación con aldehidos de los compuestos de la invención son oxazolidinas, que tienen,
30 la fórmula:



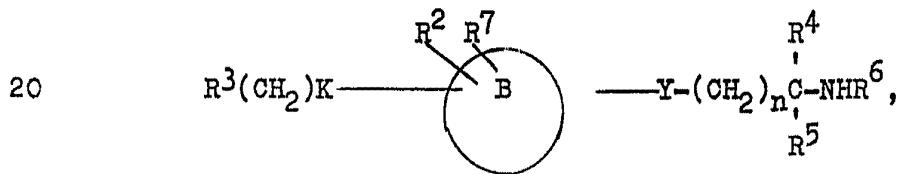
5 que se forman por condensación de los compuestos de la invención en que R^6 es hidrógeno, con un aldehído de fórmula $R^8\text{CHO}$, donde R^8 es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior.

10 Los compuestos de la invención pueden prepararse de diversas maneras:

(1) Un compuesto de fórmula



15 en la que A es fenilo o naftilo y donde Z es halógeno o cualquier otro grupo "de partida" adecuado, por ejemplo, un grupo sulfonilo tal como $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{O}-$ o $p\text{-CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{O}-$, pueden hacerse reaccionar con una amina, de fórmula:



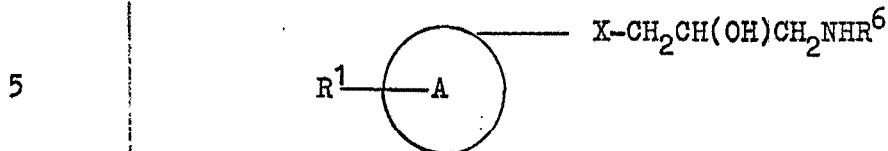
20 en la que R^6 es hidrógeno, alcoholo inferior, o bencilo, mediante calentamiento, o bien en presencia de un exceso
 25 de amina y un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o en proporciones equimolares, en presencia de un alcali tal como el bicarbonato sódico. Después de filtración y evaporación a sequedad, se recoge el producto mediante destilación en vacío, o por disolución en un disolvente adecuado
 30 y precipitación como una sal adecuada, por ejemplo el clor-

379679

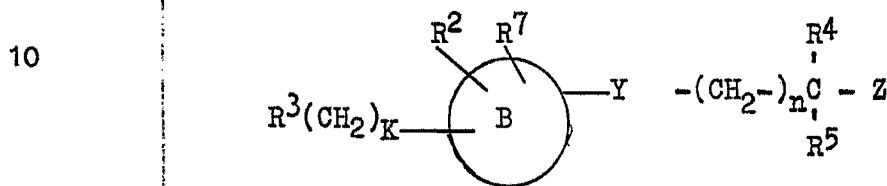


hidrato, maleato, fumarato u oxalato, mediante la adición del ácido apropiado.

(2) Una amina de fórmula

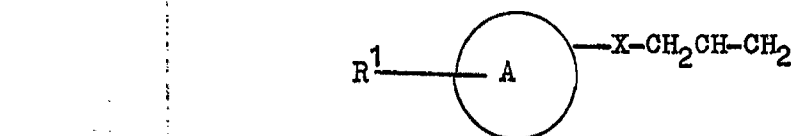


donde R⁶ es hidrógeno, alcoholo inferior, o bencilo puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula

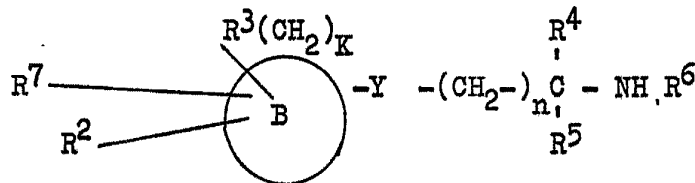


15 y recuperarse el producto, siendo las condiciones de reacción y de recuperación, similares a las indicadas para el método (1).

(3) Un compuesto epoxídico de fórmula



puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula

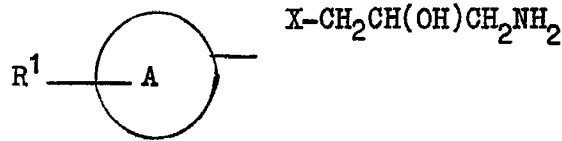


donde R⁶ es hidrógeno, alcoholo inferior, o bencilo, en proporciones equimolares, a temperatura ambiente, y puede recogerse el producto como en los métodos (1) y (2).

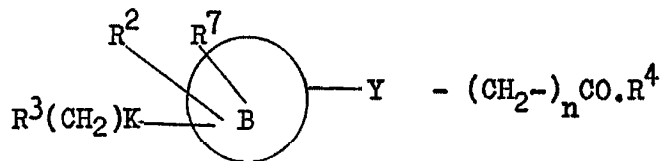
(4) Una amina de fórmula

30

379679



5 puede hacerse reaccionar con un aldehído o cetona de fórmula



10 para dar la base de Schiff correspondiente, que es reducida en presencia de un catalizador, por ejemplo, platino, a uno de los compuestos de la invención en que R^5 y R^6 son, cada uno, hidrógeno. Se prefiere este método cuando R^4 es alcoholo inferior.

15 Los productos de condensación con aldehído de los compuestos de la invención, pueden prepararse haciendo reaccionar uno de los compuestos de la invención, en que R^6 es hidrógeno, con un aldehído de fórmula R^8CHO , donde R^8 es alcoholo inferior, en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido acético, y, preferentemente, a una temperatura elevada. El

20 agua formada en la reacción puede eliminarse mediante destilación azeotrópica por medio de un disolvente de arrastre, por ejemplo benceno, o mediante un agente deshidratante tal como el carbonato potásico anhidro.

25 Pueden obtenerse ésteres de compuestos de la invención y compuestos en los que R^6 es alcanilo inferior, mediante acilación del grupo hidroxilo libre o el grupo amino secundario respectivamente, de una forma convencional, con un cloruro de ácido carboxílico o anhídrido de

30 ácido carboxílico que derive de un ácido alifático satura-



do o insaturado, o de un ácido aromático (por ejemplo anhídrido acético o cloruro de benzoilo) para los ésteres, o con un cloruro o anhídrido de un ácido alcáncico inferior, para la introducción de R⁶.

5 Los compuestos de la invención existen en las formas isómeras D y L, óptimamente activas, y la invención incluye estas formas así como también las mezclas racémicas. Los métodos de preparación (1), (2) y (4) descritos anteriormente, pueden utilizarse para preparar isómeros
10 ópticamente activos, utilizando el apropiado enantiómero 2-propanol sustituido, como material de partida, mientras que el método (3) dará por resultado la producción de mezclas racémicas. Alternativamente, el producto racémico de cualquiera de los métodos anteriores puede desdoblarse por
15 técnicas bien conocidas, por ejemplo por cristalización fraccionada de una sal de adición formada con un ácido ópticamente activo.

 Los ácidos a partir de los que pueden prepararse las sales de adición de los compuestos de la invención,
20 farmacéuticamente aceptables, son aquellas que forman sales de adición de ácido, atóxicas, conteniendo aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato,
25 tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-tolueno sulfonato.

 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero, por lo general, se administran en mezcla con un excipiente farmacéutico seleccionado desde el
30 punto de vista de la vía de administración que se pretende



utilizar y de la práctica farmacéutica normal, Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, preferentemente en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas bien solos o mezclados con excipientes, o en formas de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Pueden ser inyectados por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para su administración parenteral se emplean de la mejor manera en forma de soluciones acuosas estériles que pueden contener otros solutos, por ejemplo, sales o glucosas en cantidad suficiente para hacer isotónica la solución.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos, en los que las temperaturas se indican en °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Se calentaron juntos a reflujo durante 16 horas, 2-(2-Bromoetoxi)benzamida (12,2 g), DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol (9 g), bicarbonato sódico (4,2 g) y etanol (100 ml). Se enfrió la mezcla, se filtró y evaporó en vacío obteniéndose un residuo semi-sólido. El residuo se agitó con benceno (60 ml) y la sustancia insoluble se separó por filtración. La evaporación de los líquidos benzenicos dió una goma que se redisolvió en etanol y se convirtió en oxalato por tratamiento con solución etérea de ácido oxálico. El oxalato se recristalizó en etanol acuoso obteniéndose agujas blancas de punto de fusión 121°C. La alcalinización del oxalato proporcionó la base libre, DL-1-2-(2-carbamoilfenoxi)etil amino-3-(2-metilfenoxi)propan-2-ol (2 g) como sólido blanco, P.F. 105,5 - 106°C.

379679

6 JUN 1970

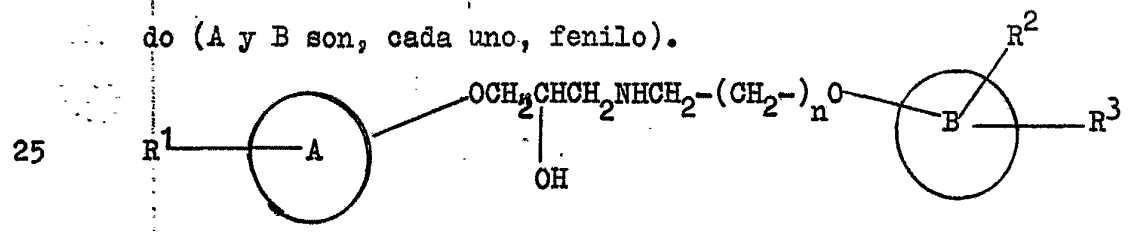
Análisis: Encontrado C, 66,4 ; H, 6,9; N, 8,0%
 Calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_4$: C, 66,25; H, 7,0; N, 8,1%

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

5 Se calentaron juntos, durante 16 horas, 2-(3-cló-
 ropropoxi)benzamida (19,4 g), DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)
 propan-2-ol (16,4 g), bicarbonato sódico (11,4 g) y etanol
 (200 ml). La mezcla se enfrió y filtró para separar la ma-
 10 teria inorgánica. Los líquidos etanólicos se evaporaron en
 vacío obteniéndose el producto crudo como sólido pegajoso
 (35,5 g). La recristalización en etanol proporcionó dos
 "cosechas" que diferían en las propiedades físicas. La se-
 gunda "cosecha" (10,3 g) se recristalizó en isopropanol ob-
 teniéndose el DL-1-[3-(2-carbamoil-fenoxi)propilamino]-3-
 15 (2-metilfenoxi)propan-2-ol como sólido blanco, cristalino,
 (8 g). P.F. 117-118°C.

Análisis - Encontrado C, 66,95; H; 7,5 ; N, 7,7%
 Calculado para $C_{20}H_{26}N_2O_4$: C, 67,0; H; 7,3 ; N, 7,8%

Los siguientes compuestos fueron preparados median-
 20 te los métodos de los Ejemplos de Referencia 1 ó 2, partien-
 do del apropiado (halo-alcoxi)benceno derivado y del deri-
 vado de DL-1-ámino-3-fenoxi-propan-2-ol, como se ha indica-
 do (A y B son, cada uno, fenilo).



30
 1-6-70

379679



<u>Ejemplo</u>	<u>R¹=</u>	<u>R²=</u>	<u>R³=</u>	<u>n</u>	<u>(halo-alcoxi) benceno</u>
3	2-CH ₃	H	4-CH ₂ CONH ₂	1	4-(2-bromoetoxi)- fenilacetamida
4	2-CH ₃	4-OCH ₃	2-CONH ₂	1	2-(2-bromoetoxi)- 4-metoxibenzamida
5	5	2-CH ₃ 3-CH ₃	4-CONH ₂	1	4-(2-bromoetoxi)- 3-metilbenzamida
6	2-Cl	H	4-CONH ₂	1	4-(2-bromoetoxi)- benzamida
7	2-CH ₃	H	4-CONH-F	1	4-(2-bromoetoxi)- N-fenilbenzamida
10	8	2-CH ₃ H	4-CONH ₂	2	4-(3-cloropropoxi)- benzamida
9	2-CH ₃	H	3-CONH ₂	1	3-(2-bromoetoxi)- benzamida
10	2-CH ₃	2,6-di- OCH ₃	4-CONH ₂	1	4-(2-bromoetoxi)- 2,6-dimetoxi-ben- zamida
15	11	2-CH ₃ H	2-CONHCH ₃	1	2-(2-bromoetoxi)- N-metilbenzamida
12	2-CH ₃	H	4-CON(CH ₃) ₂	1	4-(2-bromoetoxi)- N,N-dimetil ben- zamida
13	2-CH ₃	H	4-CONHCH ₃ .	1	4-(2-bromoetoxi)- N-metilbenzamida

20 Los productos aislados como bases libres en cada caso, a menos que se indique otra cosa, se caracterizaron como sigue, indicandose entre corchetes las cifras analíticas calculadas, debajo de los valores encontrados en cada caso:

25



Ejemplo	P.F.	Análisis %		
		C	H	N
3	129-130 ^o	66,7 (67,0)	7,4 7,3	7,7 7,8)
4	108-110 ^o	64,0 (64,2)	6,6 7,0	7,4 7,5)
5	5 115-118 ^o	66,9 (67,0)	7,1 7,3	7,9 7,8)
6	234-238 ^o (clorhidrato)	54,2 (53,9)	5,6 5,5	7,1 7,0)
7	138-9 ^o	71,1 (71,4)	6,7 6,7	6,5 6,7)
10	8 118-119 ^o	66,7 (67,0)	7,2 7,3	7,6 7,8)
9	191-195 ^o (clorhidrato)	59,8 (59,9)	6,4 6,6	6,9 7,4)
10	155-156 ^o	62,0 (62,4)	6,9 7,0	6,6 6,9)
15	11 96-98 ^o	67,1 (67,0)	7,4 7,3	7,7 7,8)
12	124-127 ^o (oxalato)	59,9 (59,7)	6,7 6,5	5,8 6,1)
13	181-184 ^o (oxalato)	58,3 (58,9)	6,4 6,3	6,1 6,3)

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 14

1-2/2-(2-Carbamoil-4-metilfenoxi)-1-metil-etilamino/3-
(2-metilfenoxi)propan-2-01.

25 Se calentaron a reflujo, en etanol durante 1 hora, 2-carbamoil-4-metilfenoxiacetona (5g) y DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)propan-2-01 (4g). El etanol se eliminó en vacío y se reemplazó con metanol (50 ml) seguido por la adición lenta de borohidruro sódico)2 g) a 25-30^o. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se vertió sobre hielo y se acidificó con ácido acético. Otra alcalinización con carbonato sódico fué seguida de extracción con

379679

6 JUN.

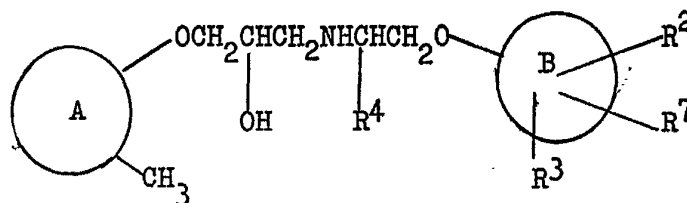


cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó en vacío obteniéndose un aceite que solidificó por reposo. Por recristalización en una mezcla de etanol y agua se obtuvo la base libre pura (3,5 g) P.F. 110,5 - 113°.

Análisis Encontrado - C, 67,23; H, 7,36; N, 6,99%.
C, 66,65; H, 7,16; N, 7,21%.

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

Los siguientes compuestos fueron preparados mediante el método del Ejemplo 14, partiendo del DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol y la cetona apropiada, según se ha indicado; (A y B son, cada uno, fenilo)



Ejemplo	R ²	R ⁷	R ³	R ⁴	Cetona
15	3-OCH ₃	H	4-CONH ₂	CH ₃	4-carbamoil-3-metoxifenoxi-acetona.
16	2-OCH ₃	6-OCH ₃	4-COHN ₂	CH ₃	4-carbamoil-2,6-dimetoxifenoxi-acetona.

Los productos, aislados como base libre en cada caso, a menos que se indique otra cosa, se caracterizaron como sigue, mostrándose las cifras analíticas calculadas como anteriormente:

Ejemplo	P. F.	Análisis %		
		C	H	N
15	134-143° (Clorhidrato)	(identificado solamente mediante prueba espectroscópica)		
16	114-126° (Clorhidrato)	(id.)		

EJEMPLO 17

6 JUN 1970

1-2-(4-Carbamoil-fenoxi)-1-metil-etilamino7-3-(1-naftoxi)-propan-2-o1

Se preparó este compuesto por el método del Ejemplo 14, partiendo de 4-carbamoilfenoxi acetona y DL-1-amino-3-(1-naftoxi)-propan-2-o1 y se aisló al estado de base libre, P.F. 143-144°.

Análisis: Encontrado : C, 69,8; H, 6,7; N, 6,8%
 Calculado para C₂₃H₂₆N₂O₄ : C, 70,0; H, 6,6; N, 7,1%

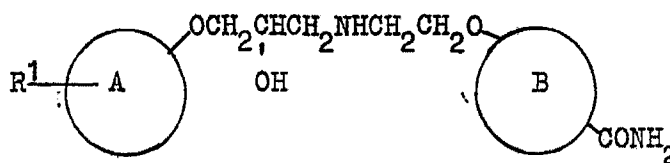
EJEMPLO 18

1-2-(3-Carbamoil-2-naftoxi)-1-metil-etilamino7-3-(2-metil-fenoxi)propan-2-o1

Se preparó este compuesto por el método del Ejemplo 14, partiendo de 3-carbamoil-2-naftoxiacetona y DL-1-amino-3-(2-metilfenoxi)propan-2-o1, y se aisló al estado de base libre, P.F. 106 - 108°.

Análisis: Encontrado: C, 70,21; H, 7,0; N, 6,6%
 Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₄ - C, 70,56; H, 6,9; N, 6,7%

Se prepararon los siguientes compuestos partiendo del 1-fenoxi-2:3-epoxipropano apropiadamente sustituido y de la 2-(4-carbamoilfenoxi)etilamina, y se aislaron, en cada caso, al estado de base libre. (A y B son, cada uno, fenilo).



Ejemplo	R ¹	P. F.	Análisis %		
			C	H	N
19	2-C ₆ H ₅ (2-fenil)	124-125°	70,7 (70,9)	6,6 6,5	7,0 6,9)
20	3-CH ₃	124-126°	66,1 (66,3)	7,2 7,0	8,4 8,1
21	2-OCH ₃	108-112°	63,1 (63,3)	6,9 6,7	7,9 7,8)



Ejemplo 22

1,2-(4-carbamoilfenoxi)etilamino7-3-(1-naftoxi)propan-2-ol.

Se preparó este compuesto partiendo de 1-(1-naftoxi)-2:3-epoxipropano y de 4-(2-aminotoxi)benzamida, por calentamiento en etanol y evaporación del disolvente después de dejar estar durante 16 horas, aproximadamente, y se aisló al estado de base libre, P.F. 122-123°.

Análisis: Encontrado: C, 69,2; H, 6,3; N, 7,4%

Calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_4$ C, 69,5; H, 6,4; N, 7,4%

Ejemplo 23

1-N-Bencil-2-(2-carbamoil-4-metilfenoxi)-1-metil-etilamino7-3-(2-metilfenoxi) propan-2-ol.

Se calentaron conjuntamente, a reflujo, durante seis horas, 1-(2-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano (13,8 g), 1-(2-carbamoil-4-metilfenoxi)-2-(bencilamino)propano (25 g), etanol (250 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se evaporó y secó en vacío obteniéndose la base libre del producto deseado como un aceite transparente (39) g. Se disolvió después este aceite en la cantidad mínima de cloroformo y se cromatografió en una columna (80 x 3 cm) llena con silicagel, utilizando cloroformo como el disolvente de elución. Se recogieron los primeros 500 ml de eluato y se eliminó el disolvente, en vacío, obteniéndose un aceite que solidificó después de dejar en reposo durante dos semanas. Por recristalización fraccionada repetida del sólido en acetato de etilo, se obtuvieron los productos sólidos A y B, de P.F. 115 y 132°, respectivamente, que eran los dos pares racémicos de diastereoisómeros del producto.

Análisis: Encontrado para el Producto A: C, 72,29; H, 7,35; N, 6,20%



para el producto B: C, 72,31; H, 7,21; N, 6,06%

Calculado para $C_{28}H_{34}N_2O_4$: C, 72,70; H, 7,41; N, 6,06%

La hidrogenación de cada uno de los productos A y B de este Ejemplo, empleando un catalizador de paladio sobre carbon, separa el grupo N-bencílico y proporciona uno de los pares racémicos de diastereoisómeros del producto del Ejemplo 22.

La actividad de los compuestos de la invención como agentes de bloqueo B-adrenérgico, ha sido puesta de manifiesto por su efectividad, en uno o más de los siguientes ensayos: (a) bloqueo de la acción de catecolaminas, inyectadas en el corazón aislado, perfundido, de cobaya; (b) supresión de la taquicardia inducida por la isoprenalina en la rata o el gato anestesiados; (c) bloqueo de la acción estimulante de la isoprenalina sobre la enzima adenil ciclasa, presente en el músculo cardíaco de la rata.

En el ensayo (a), se miden la fuerza y el grado de contracción, así como el caudal a través de las arterias coronarias. Se obtienen las respuestas a dosis tipo de una o más catecolaminas, y se administra después el compuesto a ensayar. Las catecolaminas y los compuestos a ensayar se inyectan directamente, en todos los casos, en el líquido de perfusión, inmediatamente antes de entrar en las arterias coronarias. Se repiten las dosis de catecolamina y se mide el grado de inhibición de las respuestas, mediante el compuesto en ensayo.

En el ensayo (b), se administra por vía subcutánea, a grupos de cinco ratas anestesiadas con uretano, dosis de 2 mg/kg del compuesto en ensayo. Los ritmos cardíacos se registran antes de la administración y durante treinta

6 JUN 1970

minutos después, y entonces se administra a las ratas, por
vía subcutánea, una dosis de isoprenalina (0,1 mg/kg). Se
mide el grado de taquicardia inducido por la isoprenalina,
a intervalos de quince minutos. De manera semejante, se ad-
5 ministra a gatos cloralosados, dosis del compuesto en en-
sayo de 0,1 a 1,0 mg/kg, por vía intravenosa, y se mide
el efecto de una dosis de isoprenalina sobre el ritmo car-
diaco.

En el ensayo (c), se incubaba corazón de rata home-
10 geneizada en un medio normalizado, con ácido adenosin-5'-
trifosfórico (ATP) marcado con tritio, con y sin isoprena-
lina, y se añade el compuesto en ensayo, a diversas concen-
traciones, a la mezcla homogénea con la isoprenalina. Des-
pués de incubar a 30°C, se añade ácido cíclico-3',5'-ade-
15 nosín monofosfórico (cíclico-AMP), conteniendo una propor-
ción conocida de sustancia marcada con carbono-14, y la
síntesis del cíclico-AMP mediante la enzima adenil-ciclasa,
es parada elevando la temperatura. El cíclico-AMP se separa
y purifica, y se mide la cantidad sintetizada en cada caso
20 por la enzima, como su relación de tritio a carbono-14. Se
toma como medida de su actividad la concentración del com-
puesto en ensayo que proporciona un 50% de inhibición del
efecto estimulante de la isoprenalina sobre la síntesis del
cíclico-AMP=.

25 Mediante estos criterios, los compuestos más ac-
tivos se ha encontrado que son aquellos en los cuales R³
es un grupo carbamilo (incluyendo N-sustituido- y N-amino-
carbamilo, como se ha indicado anteriormente), carbamilo-
metilo, metoxicarbomilo o ciano, en la posición 2 ó 4 sobre
30 un grupo fenilo, R⁴ es hidrógeno o un grupo metilo, R⁵ y R⁶

6 JUN 1970

son, cada uno, hidrógeno, Y es oxígeno y n es 1.

5 Otra valoración de estos compuestos más activos, ha sido efectuada fijando su actividad para la supresión de la taquicardia inducida por isoprenalina en el perro, administrándose los compuestos por via intravenosa y por via oral, a perros conscientes, a dosis de 0,125 y 0,25 mg/kg (por via intravenosa) y de 0,5 a 4 mg/kg (por via oral). Estos ensayos han mostrado que, de estos compuestos, los más activos administrados por via oral, son aquellos en los que R¹ es un grupo metilo, metoxi o fenilo en la posición 2, sobre un grupo fenilo, y R³ es un grupo carbamilo sin sustituir o un grupo metoxicarbonilo, con tal que, cuando R³ está en la posición 2 sobre el grupo fenilo, R² sea un grupo metilo o metoxi en posición 4, 5 ó 6.

15 La actividad de los compuestos de la invención como agentes antihipertensivos, ha sido puesta de manifiesto mediante su eficacia para disminuir la presión sanguínea de ratas o perros hipertensos, conscientes, utilizando una dosis subcutánea de 10 mg/kg en la rata y una dosis oral de 20 mg/kg en el perro. Los compuestos que tienen la máxima actividad en estos ensayos son aquellos en los que R³ es un grupo carbamilo o nitro, R⁴ es hidrógeno o un grupo metilo, R⁵ y R⁶ son, cada uno, hidrógeno, y n es 1 ó 2.

25 Para su administración al hombre, la dosis dependerá del propósito para el que se administran los compuestos, es decir, si es para el tratamiento de estados cardiacos tales como la angina de pecho, o para el tratamiento de la hipertensión, y también depende de la via



6.

de administración, es decir, oral o parenteral. Sin embargo se opina, que las dosis por via oral están comprendidas entre 0,5 y 4 mg/kg/día, para el tratamiento de estados cardiacos y entre 2 y 10 mg/kg/día para el tratamiento de la hipertensión, dividiéndose dicha dosis en 3 ó 4 tomas por día. La dosis para la administración intravenosa podrían fijarse en una décima parte de estas, aproximadamente, en una dosis única por día, Así pues, para un paciente adulto, típico, (70 kg), las tabletas o cápsulas individuales pueden contener de 10 a 50 mg de compuesto activo y la dosis para la administración intravenosa de 1 a 20 mg en un excipiente adecuado.

Los compuestos de la invención existen en las formas isómeras, ópticamente activas D y L. y la invención incluye estas formas, así como también las mezclas racémicas. Los métodos (1), (2) y (4), anteriormente descritos, pueden utilizarse para preparar isómeros ópticamente activos, utilizando, como sustancia de partida, el apropiado enantiómero 2-propanol sustituido, mientras que el método (3) dará como resultado la producción de mezclas racémicas. Alternativamente el producto racémico de cualquiera de los métodos anteriores puede desdoblarse mediante técnicas bien conocidas, como, por ejemplo, la cristalización fraccionada de una sal de adición formada con un ácido ópticamente activo.

Los compuestos de la invención en que R^4 no es igual a R^5 tienen dos centros asimétricos y existen como dos pares racémicos de diastereoisómeros. En general, los productos de cada uno de los métodos (1) a (4) descritos anteriormente, cuando R^4 es distinto de R^5 , serán una mezcla



de los dos pares de estereoisómeros, y estos pares pueden separarse, habitualmente, una de otro, mediante métodos físicos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o cromatografía de las bases libres o de sales adecuadas, como se indica en el Ejemplo 23. La invención incluye los pares separados, así como sus mezclas, como mezclas racémicas o como formas D y L separadas.

EJEMPLO 24

Se preparan, según los procedimientos anteriormente descritos, los siguientes derivados de propanolamina de Fórmula I, partiendo de los compuestos iniciales apropiados, siendo preparados aquellos en los que R⁶ es alcaoi- lo inferior, mediante procedimientos de acetilación convencionales, a partir de los correspondientes compuestos en los que R⁶ es H.

El anillo A es naftilo y el anillo B es fenilo en la siguiente tabla:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	K	R ⁷	
	O	H	H	3-(CON(CH ₃) ₂)	H	H	H	1	0	H	
20	O	S	5-CH ₃	4-nO-C ₄ H ₉	6-CN	H	CH ₃	H	1	0	2-F
	O	O	2-Cl	2-CH ₃	6-nC ₄ H ₉ CO	H	CH ₃	CH ₃	1	1	4-1
	O	SO	3-I	4-I	2-NO ₂	CH ₃	H	nC ₄ H ₉	2	1	3-OCH ₃
	S	S	4-Cl	2-F	4-HCO	nC ₄ H ₉	H	H	3	2	3-CH ₃
	O	NH	H	2-OCH ₃	4-CON-(nC ₄ H ₉) ₂	C ₂ H ₅	H	CH ₃ CO	1	2	H
25	O	-	6-F	2-CH ₃	4-CONH ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₃	0	0	5-Cl
	O	-	7-Br	4-iso-C ₃ H ₇	2-CONH ₂	H	n-O ₄ H ₉	H	1	0	6-Br
	O	-	8-CH ₃	4-Cl	2-HSO ₂	H	H	H	0	0	3-C ₂ H ₅
	S	O	5-iso-C ₃ H ₇	3-Cl	2-HSO ₃	CH ₃	CH ₃	H	1	0	H
30	O	O	3-nOC ₄ H ₉	3-nC ₄ H ₉	2-COOH	H	H	nC ₄ H ₉	1	1	5-OCH ₃



X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	K	R ⁷
0	0	4-nC ₄ H ₉	6-OCH ₃	3-CH ₃ OCO	CH ₃	H	H	1	2	4-nOC ₄ H ₉
0	0	4-tOC ₄ H ₉	H	4-CF ₃	H	iso-C ₃ H ₇	H	1	0	5-nC ₄ H ₉

El anillo A es fenilo y el anillo B es naftilo

5 en la siguiente tabla:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	K	R ⁷
0	0	4-nC ₃ H ₇	5-iso C ₄ H ₉	3-NH ₂ SO ₂	CH ₃	CH ₃	H	1	0	H
0	S	2-CH ₃	2-t ⁹ C ₄ H ₉	5-SO ₂ NHN- (C ₆ H ₅) ₂	CH ₃	nC ₃ H ₇	C ₂ H ₅ -	2	2	H

10

0	-	2-C ₆ H ₅ ³	3-Br	4-CON(C ₄ H ₈)	H	H	H	0	1	5-OC ₂ H ₅
S	-	3-isoC ₄ H ₉	4-C1	6-CON(C ₄ H ₈)	H	H	CH ₃	2	1	2-C1
S	NH	3-tC ₄ H ₉	2-CH ₃	7-CON(C ₅ H ₁₀)	H	C ₂ H ₅	iso-C ₄ H ₉	3	0	6-CH ₃

15

0	-	4-C ₆ H ₅	2-C1	4-CON(C ₄ H ₉)	nC ₃ H ₇	H	isoC ₄ H ₉	1	0	7-tC ₄ H ₉
S	SO	2-CH ₃	5-CH ₃	8-NH ₂ NHCO	iso-C ₄ H ₉	H	H	1	0	2-CH ₃
0	S	2-F	H	4-NH ₂ NHSO ₂	CH ₃	CH ₃	H	1	0	H
0	0	4-CH ₃	8-OCH ₃	2-SO ₂ N- (CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	1	2	3-Br

20

0	0	4-C(CH ₃) ₂ (C ₆ H ₅) ₂	6-OCH ₃	2-SO ₂ N- (nC ₄ H ₉) ₂	CH ₃	H	isoC ₃ H ₇	1	2	H
0	0	3-CH ₂ C ₆ H ₅	3-OC ₂ H ₅	6-CON(C ₆ H ₅) ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅	1	0	4-iso-C ₄ H ₉
0	-	5-CH(C ₆ H ₅)nC ₃ H ₇	H	7-SO ₂ N(C ₆ H ₅) ₂	H	iso-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ -	4	1	H
0	0	2-OCH ₃	H	3-CONHN- (CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	1	0	8-iso-OC ₄ H ₉

25

0	SO ₂	2-C ₆ H ₅ ⁴	7-CH ₃	3-CONHN- (nC ₄ H ₉) ₂	H	CH ₃	H	2	0	H
0	0	2-C1	6-CH ₃	2-SO ₂ NHN- (CH ₃) ₂	H	H	H	3	0	H
S	-	3-CH ₃	3-CH ₃	5-SO ₂ NHN- (tC ₄ H ₉) ₂	H	H	H	3	0	H

30

S	0	3-OC ₂ H ₅	4-CH ₃	6-CONHN- (C ₆ H ₅) ₂	H	CH ₃	H	1	0	H
---	---	----------------------------------	-------------------	---	---	-----------------	---	---	---	---



Los anillos A y B son, cada uno, naftilo en la siguiente tabla:

X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	K	R ⁷	
5	O	0	2-C1	4-C ₂ H ₅	2-CH ₃ OSO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1	2	3-C1
	O	SO	H	5-isoO-	3-N ₃	H	H	CH ₃ CO	1	0	H
	S	O	3-F	6-isoOC ₄ -	2-CH ₃ CO	H	H	H	1	0	H
	O	SO ₂	4-Br	H	4-(C ₄ H ₉ O)-	CH ₃	H	CH ₃	1	1	7-t-OC ₄ H ₉
10	S	S	6-CH ₃	8-C1	5-(C ₄ H ₈)N-	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	1	1	H
	S	-	5-OCH ₃	2-C1	6-(C ₅ H ₁₀)-	H ⁹	nC ₄ H ₉	H	0	0	8-C1
	O	-	7-iso-OC ₄ H ₉	7-tOC ₄ H ₉	3-CONH ₂	H	H	t-C ₄ H ₉ CO ⁴	1	1	5-iso-C ₃ H ₇
	O	-	8-C1	3OCH ₃	8-CONH ₂	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	2	2	6-iso-OC ₃ H ₇
15	O	-	2-CH ₃	2-CH ₃	7-(C ₄ H ₉ N)N-	CH ₃	H	H	3	0	H
	O	O	2-CH ₃	H	4-nC ₄ H ₉ OSO	CH ₃	nC ₃ H ₇	H	2	0	2-C ₂ H ₅
	O	-	2-CH ₃	H	3-nC ₄ H ₉ OCO	CH ₃	H	H	4	0	H
	O	O	2-CH ₃	H	4-CONH ₂	H	H	isoC ₃ H ₇ CO ₃	3	0	H
20	O	O	4-C1	H	4-CONH ₂	H	H	H	2	0	H
	O	O	8-CH ₃	H	2-CONH ₂	H	H	H	1	0	4-C1
	O	O	H	3-C ₂ H ₅	2-CONH ₂	H	nC ₃ H ₇	H	1	0	H
	O	O	3-CH ₃	H	2-CH ₃ OSO	CH ₃	H	CH ₃	1	0	H
25	S	O	2-C1	H	3-nC ₄ H ₉ OSO ₂	CH ₃	H	CH ₃	1	0	H
	O	O	5-I	H	4-CONH ₂	H	H	H	1	0	H
	S	O	2-CH ₃	H	4-CONH ₂	H	H	H	1	0	H
	O	O	2-CH ₃	H	4-CONH ₂	H	H	H	1	0	H

Ejemplo	Actividad de B-bloqueo		Actividad anti-hipertensiva	
	Rata Adenil-ciclase (2 mg/kg s.c.) ID ₅₀ 6 Mx10	Perro (0,5-4 mg/kg oral)	Rata (10 mg/kg) s.c.	Perro (20 mg/kg oral)
30	17	2	0	++

1-6-70

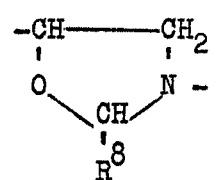
379679



Ejemplo	Actividad de B-bloqueo		Actividad anti-hipertensiva		
	Adenil- ciclasa ID ₅₀ (Mx10 ⁶)	Rata (2mg/kg s.c.)	Perro (0,5-4 mg/kg oral)	Rata (10 mg/kg s.c.)	Perro (20 mg/kg oral)
	10	0,96	++	NR	NR
5	3	3,0	NR	NR	NR
	4	0,8	NR	NR	NR
	5	2,0	NR	NR	NR
	15	1,0	NR	+	NR
	16	0,2	NR	++	NR
10	6	1,4	NR	NR	+
	7	0,75	NR	(*)	NR
	8	7,5	NR	NR	++
	9	4,2	NR	NR	+
	10	2,1	NR	NR	+
15	23B	NR	NR	NR	0
	23A	NR	NR	NR	0
	11	1,0	NR	NR	0
	19	1,2	NR	NR	0
	22	1,6	NR	NR	0
20	20	2,0	NR	NR	++
	21	1,3	NR	NR	NR
	12	NR	NR	NR	NR
	13	1,4	NR	NR	NR
25		buena - Aprox. de igual actividad que el propanolol.	++	buena	
			+	moderada	
		buena - pero menos activo que el propanolol.	0	nula	
		moderada	NR	sin resultado utilizable	
30		(*) pobre		i.v. 5 mg/kg intravenoso.	



hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, o alcoxi inferior;
 R³ es un sustituyente polar aceptador de electrones y es
 carboxi, alcoxycarbonilo inferior, formilo, alcanilo in-
 5 ferior, sulfo, sulfino, alcoxisulfonilo inferior, alcoxi-
 sulfonilo inferior, ciano, azido, hidrazino sustituido por
 alcoholo inferior, nitro, trifluorometilo, CONR⁹R¹⁰,
 SO₂NR⁹R¹⁰, CONHNR⁹R¹⁰, ó SO₂NHNR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son
 iguales o diferentes y son hidrógeno, alcoholo inferior,
 ó fenilo, o, cuando se toman conjuntamente con el átomo de
 10 nitrógeno al que están unidos, completan un -- grupo hete-
 rocíclico que es pirrolidino, piperidino, piperazino o mor-
 folino, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son hidrógeno o
 alcoholo inferior; R⁶ es hidrógeno, alcoholo inferior, al-
 canolilo inferior o bencilo, cuando R¹² es hidrógeno, alca-
 15 noilo inferior o arilo, y cuando R⁶ y R¹² se toman conjun-
 tamente forman parte de un anillo de oxazolidina, indicado
 dicho anillo por la fórmula parcial:



20 en la que R⁸ es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; X
 es -- oxígeno, o azufre; Y es oxígeno, azufre, sulfonilo,
 sulfonilo, metileno ó N (R¹¹) donde R¹¹ es hidrógeno y al-
 cohilo inferior; n es de 0 a 3 cuando Y es metileno y n
 25 es 1 a 3 cuando Y es distinto de metileno; y K es de 0 a
 2; y cuando los anillos A y B son ambos fenilo, X e Y son
 ambos oxígeno, R¹ es alcoholo inferior; fenilo, halógeno o
 alcoxi inferior, R² y R⁷ son iguales o diferentes y son
 hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, R³ es
 30 CONR⁹R¹⁰ donde R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y son --

Handwritten scribbles and the number 30.



2ª.- Mejoras según la reivindicación 1 para preparar - 1- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoil fenoxi) etilamino $\sqrt{3}$ -(2-metoxifenoxi)propan-2-01.

5 3ª.- Mejoras según la reivindicación 1 para preparar - 1- $\sqrt{2}$ -(4carbamoilfenoxi)-1-metil-etilamino $\sqrt{3}$ -(2-fenilfenoxi)-propan-2-01.

4ª.- Mejoras según la reivindicación 1 para preparar - 1- $\sqrt{2}$ -(4metoxicarbonil-2,6-dimetilfenoxi)-1-metiletilamino $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)propan-2-01.

10 5ª.- Mejoras según la reivindicación 1 para preparar - 1- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfenoxi)-1-metilamino $\sqrt{3}$ -(1-naftoxi)propan-2-01.

15 6ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente - principal Nº 373.606 solicitada el 17 de Noviembre de 1969, por: "Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de propanolamina"

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

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

Madrid, 6 JUN. 1970

P.A.
Alberio de ~~Madrid~~
Por Poderes

1-6-70

R.M.J.

379679