

386554

PATENTE DE INVENCION

PLC.152 (PC.5256)

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

17

0

Memoria Descriptiva

sobre:

386554

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROPRANOLAMINA

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad norteamericana, residente en
Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colon, Panamá

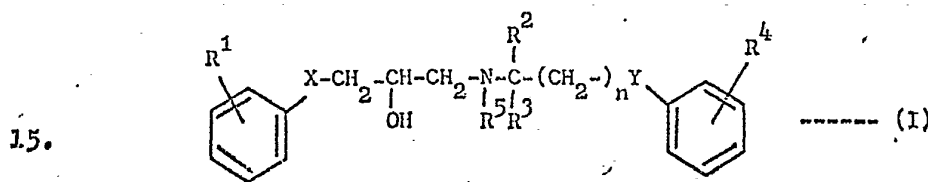
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de propranolamina que poseen útiles propiedades terapéuticas. En particular, la invención se relaciona con un procedimiento para preparar

5. nuevos derivados de 1-fenoxi- (o 1-feniltio-) 3-alkilami



- no-propan-2-oles, los cuales constituyen unos potentes bloqueadores de receptores β -adrenérgicos y ejercen una acción inhibitoria sobre los β -receptores miocardiales, es decir, aquellos que afectan al tejido del corazón, más fuerte que sobre los β -receptores periféricos, por ejemplo, los que afectan a los tejidos traqueal o bronquial o al tejido vascular. Por consiguiente, estos compuestos son útiles en el tratamiento de estados cardiacos, tales como angina de pecho y arritmias cardiacas, siendo particularmente útiles puesto que pueden emplearse para tales fines sin afectar adversamente las condiciones de los pulmones o la presión sanguínea en pacientes susceptibles.

Los compuestos preparados por la presente invención tienen la fórmula general:



- en la que R^1 es un grupo carboxiamido, alcoxi (inferior) carbonilamino o carbamoilo, el cual puede estar separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno; R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^4 es un grupo carboxiamido, sulfonamido, alcoxi (inferior) carbonilamino, carbamoilo o sulfamoilo, el cual puede estar separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno; R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alcanilo inferior o un grupo bencilo; X es un átomo de oxígeno o de azufre; Y es un átomo de oxígeno o azufre;

386554

- 3 -



o un grupo sulfinilo, sulfonilo o imino, o un enlace directo; n es 1, 2 o 3 cuando Y no representa un enlace directo y tiene un valor de 0 a 4 cuando Y es un enlace directo; y cada uno de los grupos fenilo unidos a X e Y pueden estar

5. ulteriormente sustituidos con 1 o más átomos de halógeno o grupos alquilo, alquenoilo, alcoxi, o alquenoxi inferiores.

Igualmente, de acuerdo con la presente invención se preparan los productos de condensación aldehídica de dichos compuesto de fórmula (I) en la que R⁵

10. es un átomo de hidrógeno, los ésteres de los compuestos de fórmula (I) en la que el grupo 2-hidroxi está esterificado con un ácido alcanóico inferior y las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I) y de los citados ésteres y productos de condensación aldehídica.

15.

En esta Memoria, el término "carboxiamido" quiere dar a entender un grupo $-NR^6R^7$, en donde R⁶ es un radical ácido carboxílico y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno forman un grupo imido cíclico. El radical ácido carboxílico puede ser, por ejemplo, un radical formilo, acetilo, propionilo, acrililo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, furoilo o fenilacetilo, o derivados sustituidos de los mismos, tales como cloroacetilo, trifluoracetilo, glicolilo, fenoxiacetilo, toluoilo, nitrobenzoilo o clorobenzoilo. Un grupo imido cíclico puede derivarse de un ácido dicarboxílico alifático o aromático y, por consiguiente, puede ser, por ejemplo, un grupo succinimido, maleimido o ftalimido.

20.

25.

30. Similarmente, el término "sulfonamido"



significa un grupo $-NR^8R^9$, en el que R^8 es un radical ácido sulfónico y R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. El radical ácido sulfónico, puede ser, por ejemplo, un radical metanosulfonilo o bencenosulfonilo, o derivados sustituidos de los mismos, tal como toluenosulfonilo.

5.

El término "carbamoilo" incluye a los grupos carbamoilo sustituidos o no sustituidos de fórmula $-CONR^{10}R^{11}$ y el término "sulfamoilo" incluye a los grupos sulfamoilo sustituidos o no sustituidos de fórmula

10.

$-SO_2NR^{12}R^{13}$ en donde R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo inferior o un grupo arilo o arilalquilo inferior.

Igualmente, en esta Memoria el término

15.

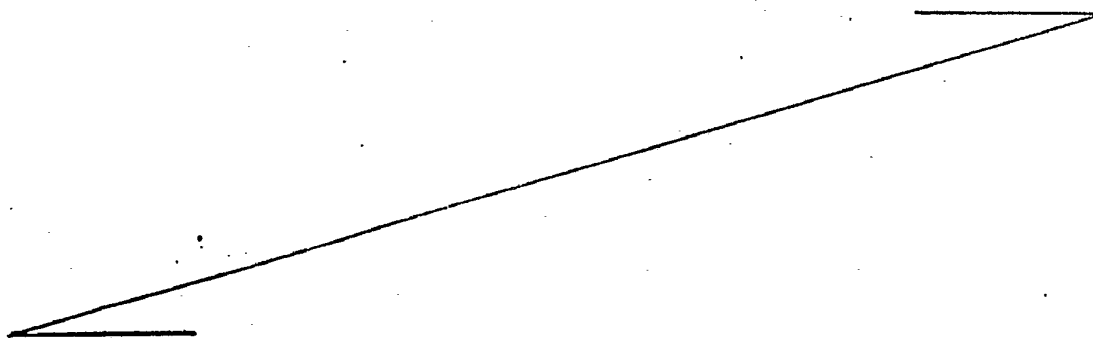
"halógeno" significa fluor, cloro, bromo o yodo; el término "inferior" a la hora de calificar un grupo alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi o alcanoilo, quiere dar a entender que dicho grupo contiene no más de 4 átomos de carbono; y el término "grupo imino" es un grupo $-N-$ en el que R^{14}



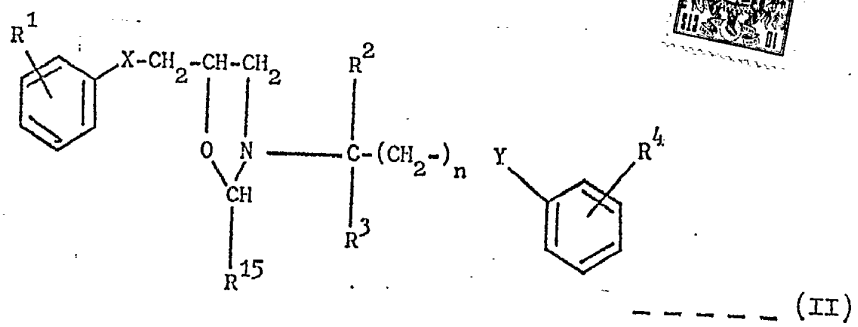
20.

es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

Los productos de condensación aldehídica de compuestos de fórmula (I) son oxazolidinas de fórmula:



386554



5. en la que R¹⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, las cuales están formadas por la condensación de los compuestos de fórmula (I) antes citados, en cuya fórmula R⁵ es un átomo de hidrógeno, con formaldehído o un aldehído alifático conteniendo hasta 5 átomos de carbono.

10. Los ácidos a partir de los cuales pueden prepararse las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, son aquellos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como el hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-tolueno sulfonato.

15. En una versión particular de la invención se preparan compuestos en los que los radicales R¹ y R⁴ representan cada uno un grupo carboxiamido, más particularmente un grupo alcanoilamino inferior (por ejemplo, acetamido), directamente unidos al anillo fenilo.

20. Una clase preferida de compuestos preparados según la invención son aquellos en los que R¹ se encuentra en la posición 4 en el grupo fenilo al cual os-



- tá unido, que puede estar ulteriormente sustituido en la posición 2 solamente. En otra clase preferida, R^4 es un grupo acetamido en la posición 4 del grupo fenilo al cual está unido. En una clase particularmente preferida de compuestos, R^1 es un grupo acetamido o acetamidometilo situado en la posición 4 del grupo fenilo al cual está unido, el cual puede estar ulteriormente sustituido con un grupo alquilo o alquenilo inferior en la posición 2, y R^4 es un grupo acetamido situado en la posición 4 del grupo fenilo al cual está unido.
- 5.
- 10.

- Los compuestos preparados por la invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado en relación con la vía de administración y práctica farmacéutica normal elegidas. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse oralmente en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas tanto solos como en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes sazonantes o agentes colorantes. Los compuestos pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para su administración parenteral los compuestos se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer que la solución sea isotónica.
- 15.
- 20.
- 25.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:

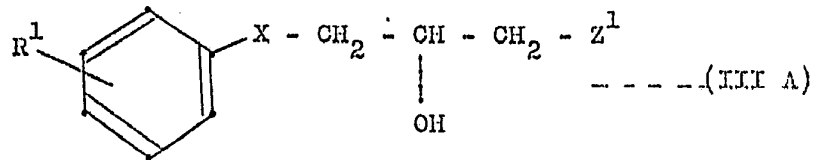


de ácido no tóxicas.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse así en las siguientes formas:

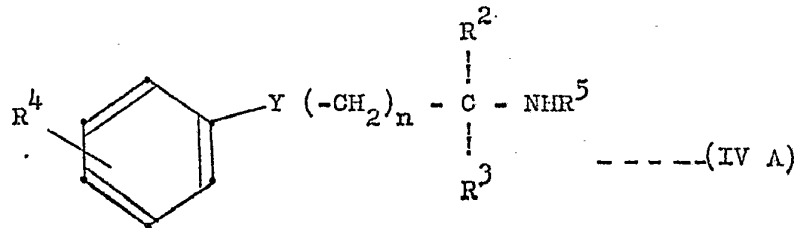
- (A) Un haluro, sulfonato o compuesto similar de fórmula:

5.



en la que Z¹ es un átomo de halógeno o cualquier grupo "saliente" adecuado, por ejemplo, un grupo sulfoniloxi, tal como un grupo bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, se hace reaccionar con una amina de fórmula:

10.



- en la que R⁵ representa un radical diferente a un radical alcanoilo inferior, mediante calentamiento, bien en presencia de un exceso de amina y un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o etanol, o bien en proporciones equimolares en ausencia de un disolvente o en presencia de un álcali, por ejemplo, bicarbonato sódico, y un disolvente adecuado como antes se ha indicado. El producto bruto se recupera tanto por filtración y evaporación del filtrado a sequedad como por suspensión del sólido en un medio adecuado, por ejemplo, una solución acuosa de carbonato sódico y recogiendo el precipitado. El producto se

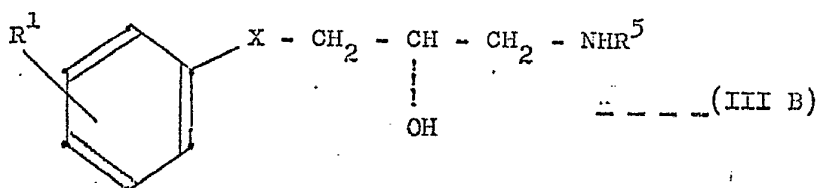
15.

20.

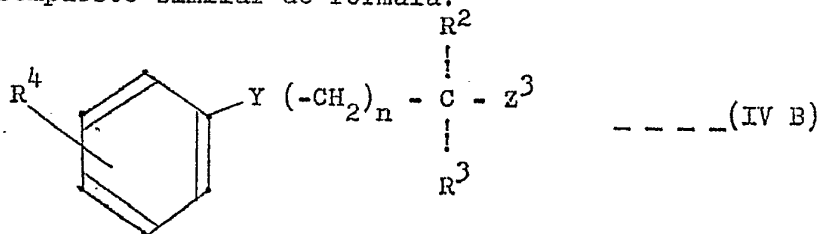


5. purifica por destilación in vacuo y/o cristalización en un disolvente adecuado para producir la base libre, o por disolución en un disolvente y precipitación en forma de una sal adecuada, por ejemplo, el hidrocioruro, el fumarato, el maleato o el oxalato, mediante la adición del ácido apropiado.

(B) Una amina de fórmula:

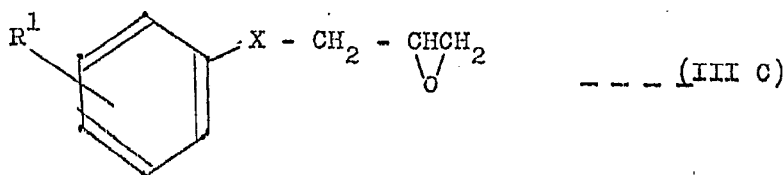


10. en la que R⁵ representa un radical diferente a un grupo alcancilo, se hace reaccionar con un haluro, sulfonato o compuesto similar de fórmula:



15. en la que Z³ es igual que Z¹ en el método (A), bajo las mismas condiciones establecidas en el método (A), recuperándose y purificándose el producto de forma similar a la indicada en el método (A) anterior.

(C) Un epóxido de fórmula:

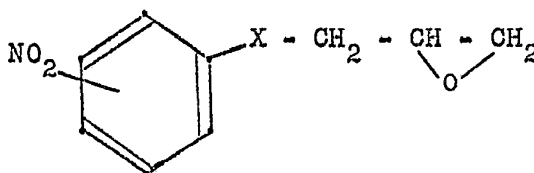




se hace reaccionar con la misma amina utilizada en el método (A), en proporciones equimolares, a temperatura ambiente o mediante calentamiento en un disolvente adecuado por ejemplo, metanol, siendo recuperado y purificado el producto de forma análoga a la indicada en el método (A).

5. (D) Los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxiamido de fórmula R^6NH- se preparan también a partir de los correspondientes 1-(nitrofenoxi)- ó 1-(nitrofeniltio)- 3-alquilamino-propan-2-oles, adecuadamente sustituidos, por reducción del grupo nitro a un grupo amino y acilación de este grupo amino por medio de un derivado adecuado (por ejemplo, el anhídrido o cloruro) del ácido R^6OH . El material de partida se prepara por cualquiera de los métodos (A), (B) ó (C) pero reemplazándose el radical R^1 por un grupo nitro.
- 10.
- 15.

Por ejemplo, un epóxido de fórmula:



- on la que el grupo nitro está en la posición 2, 3 ó 4, se hace reaccionar con la misma amina empleada en el método (A), en proporciones equimolares, a temperatura ambiente, o mediante calentamiento en un disolvente adecuado por ejemplo, metanol, siendo recuperado y purificado el producto del mismo modo que en el método (A).
- 20.

- El producto se disuelve entonces en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, y se hidrogena en presencia de un catalizador, por ejemplo, óxido de pla-
- 25.

- 11 - 386554



5. tino, a temperatura ambiente y presión elevada. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora para dar el correspondiente 1-(aminofenoxi)- ó 1-(aminofeniltio)- 3- alquilamino-propan-2-ol, adecuadamente sustituido, el cual puede purificarse o no antes de la etapa siguiente.

10. La etapa final comprende la adición del compuesto amino a agua y el ajuste del pH a 4 - 5 por adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico diluido. A continuación, se añade un anhídrido o cloruro de ácido y se mantiene el pH de la solución en 4 - 5 por la adición, cuando sea necesario, de una base, por ejemplo, una solución de hidróxido sódico. La mezcla se basifica y el producto bruto se recupera por filtración, purificándose entonces el producto por recristalización en un disolvente adecuado para producir la base libre, o convirtiéndose a una sal de adición de ácido la cual puede ser purificada entonces por recristalización en un disolvente adecuado.

15. Los productos de condensación con aldehidos de los compuestos de fórmula I, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reacción con el aldehido apropiado R¹⁵CHO en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol, con preferencia en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, y preferiblemente a una temperatura elevada. El agua formada en la reacción puede eliminarse por destilación azeotrópica por medio de un disolvente de arrastre, por ejemplo, benceno, o mediante el tratamiento con un agente deshidratante, por ejemplo carbonato potásico anhidro.

20.

25.

30.

POOR
QUALITY



En cualquiera de los métodos anteriores, los grupos fenilo de los materiales de partida pueden estar ulteriormente sustituidos, en la forma que anteriormente se ha descrito.

5. Los ésteres de los compuestos de fórmula I, así como de los compuestos de fórmula I en la que R⁵ es un grupo alcanilo inferior, pueden prepararse por acilación del grupo hidroxilo libre o del grupo amino secundario, respectivamente, de modo convencional, con el cloruro o anhídrido de ácido apropiados.
- 10.

La invención se ilustra a continuación por los siguientes ejemplos, en los cuales todas las temperaturas se indican en °C.

EJEMPLO I
=====

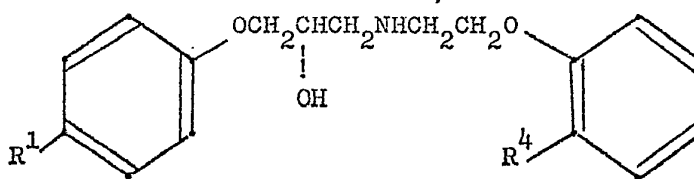
15. Se calentó a 140°C, durante 3 horas, una mezcla de 1-(4-acetamidofenoxi)-3-amino-propan-2-ol (5,3 g) y 1-bromo-2-(4-acetamidofenoxi)-etano (2 g). El sólido resultante se suspendió en una solución acuosa de carbonato sódico y se filtró. El precipitado se recristalizó primeramente en agua y a continuación en etanol para dar 0,25 g de 1-(4-acetamidofenoxi)-3-[2-(4acetamidofenoxi)-etilamino]propan-2-ol, p.f. 193 - 194°C.
- 20.

Análisis

25. Encontrado: C, 63,33; H, 6,76; N, 10,32
%; C₂₁H₂₇N₃O₅ requiere: C, 62,82; H, 6,78; N, 10,47 %.



5. Siguiendo el método descrito en el ejemplo 1, se preparó el siguiente compuesto a partir del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol y 1-bromo-2-fenoxi-etano, apropiadamente sustituidos, aislándose el producto como el semifumarato:



10.

Ejemplo	R ¹	R ⁴	M.Pt.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
				% C	% H	% N
2	-NH.CO.CH ₃	-CONH ₂	123°C (semifumarato)	59,01 (59,31)	6,06 (6,12)	9,45 (9,43)

EJEMPLO 3

=====

15.

Se disolvieron en etanol (100 ml), 1-(4-acetamido-fenoxi)-2,3-epoxi-propano (5,6 g) y 2-(4-carbamoil-fenoxi)-etilamino (4,9 g), y la solución se dejó durante 3 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y recristalizó en etanol acuoso para dar 1-[4-acetamidofenoxi]-3-[(4-carbamoilfenoxi)-etilamino]-propan-2-ol, (5,4 g) como un sólido cristalino blanco, p.f. 175 - 177°C.

386554



Análisis:

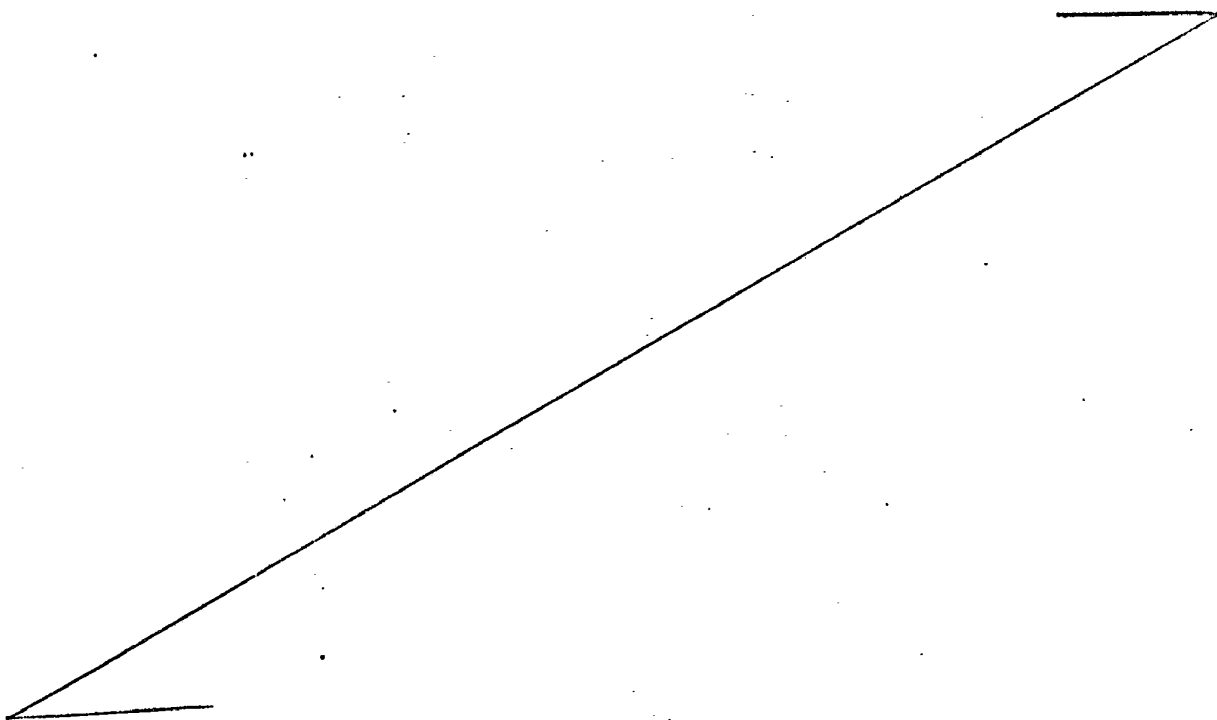
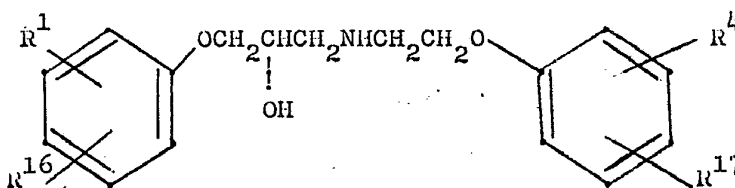
Encontrado: C, 61,83; H, 6,39; N, 11,18

%: C₂₀H₂₅N₃O₅ requiere: C, 62,00; H, 6,50; N, 10,85 %

EJEMPLOS 4 a 46

5.

Siguiendo el método descrito en el ejemplo 3, se prepararon los siguientes compuestos a partir de 1-fenoxi-2,3-epoxipropano y 2-fenoxi-etilamina, apropiadamente sustituidos, aislándose los productos en cada caso como la base libre, salvo indicación en contra:



386554

T.A.B.L.A.

386554

Ejemplo	R ¹⁶	R ¹	R ¹⁷	R ⁴	M.Pt.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
						% C	% H	% N
4	H	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	198-200°C	62,51 (62,82)	6,59 6,78	11,08 10,47
5	H	4-NH.CO.CH ₂ CH ₃	H	4-CONH ₂	187-9°C	63,08 (62,82)	6,72 6,78	10,32 10,47
6	H	4-NH.CO.CH ₂ CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	203°C	63,74 (63,59)	6,78 7,04	9,90 10,11
7	2-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	178-80°C	63,59 (63,59)	7,21 7,04	9,98 10,11
8	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	176-7°C	63,68 (63,59)	7,01 7,04	10,06 10,11
9	H	4-NH.CO.CH ₂ .CH ₂ .CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	206-7°C	64,18 (64,31)	7,32 7,28	9,74 9,78
10	3-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	144-6°C	63,24 (63,59)	7,02 7,04	9,81 10,11
11	H	4-CH ₂ .CO.NH ₂	H	4-NH.CO.CH ₃	190-2°C	62,67 (62,82)	6,93 6,78	10,19 10,47
12	H	4-NH.CO.CH(CH ₃) ₂	H	4-NH.CO.CH ₃	219-20°C	64,46 (64,31)	7,21 7,28	9,54 9,78
13	2-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂	181-2°C	63,07 (62,82)	6,93 6,78	10,60 10,47



17

POOR
QUALITY

Ejemplo	R ¹⁶	R ¹	R ¹⁷	R ⁴
4	H	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO
5	H	4-NH.CO.CH ₂ CH ₃	H	4-CONH ₂
6	H	4-NH.CO.CH ₂ CH ₃	H	4-NH.CO
7	2-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO
8	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO
9	H	4-NH.CO.CH ₂ .CH ₂ .CH ₃	H	4-NH.CO
10	3-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO
11	H	4-CH ₂ .CO.NH ₂	H	4-NH.CO
12	H	4-NH.CO.CH(CH ₃) ₂	H	4-NH.CO
13	2-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂

386554

R ⁴	M.Pt.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
		% C	% H	% N
4-NH.CO.CH ₃	198-200°C	62,51 (62,82)	6,59 (6,78)	11,08 (10,47)
4-CONH ₂	187-9°C	63,08 (62,82)	6,72 (6,78)	10,32 (10,47)
4-NH.CO.CH ₃	203°C	63,74 (63,59)	6,78 (7,04)	9,90 (10,11)
4-NH.CO.CH ₃	178-80°C	63,59 (63,59)	7,21 (7,04)	9,98 (10,11)
4-NH.CO.CH ₃	176-7°C	63,68 (63,59)	7,01 (7,04)	10,06 (10,11)
4-NH.CO.CH ₃	206-7°C	64,18 (64,31)	7,32 (7,28)	9,74 (9,78)
4-NH.CO.CH ₃	144-6°C	63,24 (63,59)	7,02 (7,04)	9,81 (10,11)
4-NH.CO.CH ₃	190-2°C	62,67 (62,82)	6,93 (6,78)	10,19 (10,47)
4-NH.CO.CH ₃	219-20°C	64,46 (64,31)	7,21 (7,28)	9,54 (9,78)
4-CONH ₂	181-2°C	63,07 (62,82)	6,93 (6,78)	10,60 (10,47)



386554



T A B L A (continuación)

							% C	% H	% N
14	H	4-NH.CO.O.CH ₂ .CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	166-8°C		61,24 (61,24)	6,96 6,77	9,71 9,74
15	H	4-CH ₂ .CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂	170-3°C		63,77 (63,59)	6,89 7,04	10,22 10,11
16	3-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂	168-171°C		62,91 (62,82)	6,47 6,78	10,40 10,47
17	H	4-N(CH ₃).CO.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	77-80°C (monohidrato)		61,11 (60,95)	6,67 7,21	9,40 9,69
18	H	4-NH.CO.O.CH ₂ .CH ₃	H	4-CONH ₂	176-8°C		60,69 (60,42)	6,46 6,52	9,87 10,07
19	H	4-CO.NH.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	196-8°C (monohidrato)		60,30 (60,13)	6,51 6,97	10,04 10,02
20	H	4-CH ₂ .CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	174-5°C		64,06 (64,31)	7,23 7,28	9,84 9,78
21	H	4-NH.CO.O.CH ₃	H	4-NH.CO.CH ₃	195-7°C		60,05 (60,42)	6,10 6,52	10,07 10,07
22	2-OCH ₃	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂	162-4°C		61,55 (61,24)	6,76 6,77	9,35 9,74
23	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂	177°C		63,05 (62,82)	6,88 6,78	10,24 10,47
24	H	3-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH ₂	142-4°C		62,45 (62,82)	6,82 6,78	10,26 10,47

3885

T A B L A (continuación)

14	H	4-NH.CO.O.CH ₂ .CH ₃	H	4-NH.C
15	H	4-CH ₂ .CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH
16	3-CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	H	4-CONH
17	H	4-N(CH ₃).CO.CH ₃	H	4-NH.C
18	H	4-NH.CO.O.CH ₂ .CH ₃	H	4-CONH
19	H	4-CO.NH.CH ₃	H	4-NH.C
20	H	4-CH ₂ CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.C
21	H	4-NH.CO.O.CH ₃	H	4-NH.C
22	2-OCH ₃	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH
23	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH
24	H	3-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CONH

386554



		% C	% H	% N
4-NH.CO.CH ₃	166-8°C	61,24 (61,24)	6,96 6,77	9,71 9,74)
4-CONH ₂	170-3°C	63,77 (63,59)	6,89 7,04	10,22 10,11)
4-CONH ₂	168-171°C	62,91 (62,82)	6,47 6,78	10,40 10,47)
4-NH.CO.CH ₃	77-80°C (monohi- drato)	61,11 (60,95)	6,67 7,21	9,40 9,69)
4-CONH ₂	176-8°C	60,69 (60,42)	6,46 6,52	9,87 10,07)
4-NH.CO.CH ₃	196-8°C (monohi- drato)	60,30 (60,13)	6,51 6,97	10,04 10,02)
4-NH.CO.CH ₃	174-5°C	64,06 (64,31)	7,23 7,28	9,84 9,78)
4-NH.CO.CH ₃	195-7°C	60,05 (60,42)	6,10 6,52	10,07 10,07)
4-CONH ₂	162-4°C	61,55 (61,24)	6,76 6,77	9,35 9,74)
4-CONH ₂	177°C	63,05 (62,82)	6,88 6,78	10,24 10,47)
4-CONH ₂	142-4°C	62,45 (62,82)	6,82 6,78	10,26 10,47)

386554

- 17 -

386554

T. A. B. L. A. (continuación)

											% C	% H	% N
25	H	4-CH ₂ .CO.NH ₂	H		4-CONH ₂	194-6°C					62,43 (62,00)	6,58 6,50	10,57 10,85)
26	H	4-NH.CO.CH ₃	H		4-NH.CO.CH ₂ .CH ₃	204-5°C					63,27 (63,59)	7,10 7,04	10,41 10,11)
27	H	4-CO.NH.CH ₃	H		4-COONH ₂	176-7°C					61,84 (62,05)	6,37 6,50	10,55 10,85)
28	H	4-NH.CO.CH ₃	3-CH ₃		4-NH.CO.CH ₃	143-4°C					63,22 (63,59)	7,14 7,04	10,06 10,11)
29	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₂ .CH ₃	H		4-NH.CO.CH ₃	171-3°C					64,38 (64,31)	7,36 7,28	9,61 9,78)
30	H	4-NH.CHO	H		4-NH.CO.CH ₃	153-5°C					61,93 (62,00)	6,53 6,50	10,43 10,85)
31	H	2-CO.NH ₂	H		4-CONH ₂	178-80°C					61,08 (61,11)	6,30 6,21	10,93 11,25)
32	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H		4-CH ₂ .CONH ₂	190-1°C					63,16 (63,59)	6,82 7,04	10,52 10,11)
33	H	2-NH.CO.CH ₃	H		4-NH.CO.CH ₃	159-60°C					62,78 (62,82)	7,17 6,78	10,50 10,47)
34	H	4-CH ₂ .NH.CHO	H		4-NH.CO.CH ₃	158-60°C					62,40 (62,82)	6,76 6,78	10,42 10,47)
35	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H		2-NH.CO.CH ₃	165-6°C					63,63 (63,59)	7,30 7,04	9,75 10,11)

POOR
QUALITY

386554

- 17 -

T A B L A (continuación)

25	H	$4\text{-CH}_2\text{.CO.NH}_2$	H	4-CC
26	H	4-NH.CO.CH_3	H	4-NH
27	H	4-CO.NH.CH_3	H	4-CO
28	H	4-NH.CO.CH_3	3-CH ₃	4-NH
29	H	$4\text{-CH}_2\text{.NH.CO.CH}_2\text{.CH}_3$	H	4-NH
30	H	4-NH.CHO	H	4-NH.
31	H	2-CO.NH_2	H	4-CO
32	H	$4\text{-CH}_2\text{.NH.CO.CH}_3$	H	4-CH ₂
33	H	2-NH.CO.CH_3	H	4-NH.
34	H	$4\text{-CH}_2\text{.NH.CHO}$	H	4-NH.
35	H	$4\text{-CH}_2\text{.NH.CO.CH}_3$	H	2-NH.

386554



		% C	% H	% N
4-CONH ₂	194-6°C	62,43 (62,00)	6,58 6,50	10,57 10,85)
4-NH.CO.CH ₂ .CH ₃	204-5°C	63,27 (63,59)	7,10 7,04	10,41 10,11)
4-CONH ₂	176-7°C	61,84 (62,05)	6,37 6,50	10,55 10,85)
4-NH.CO.CH ₃	143-4°C	63,22 (63,59)	7,14 7,04	10,06 10,11)
4-NH.CO.CH ₃	171-3°C	64,38 (64,31)	7,36 7,28	9,61 9,78)
4-NH.CO.CH ₃	153-5°C	61,93 (62,00)	6,53 6,50	10,43 10,85)
4-CONH ₂	178-80°C	61,08 (61,11)	6,30 6,21	10,93 11,25)
4-CH ₂ .CONH ₂	190-1°C	63,16 (63,59)	6,82 7,04	10,52 10,11)
4-NH.CO.CH ₃	159-60°C	62,78 (62,82)	7,17 6,78	10,50 10,47)
4-NH.CO.CH ₃	158-60°C	62,40 (62,82)	6,76 6,78	10,42 10,47)
2-NH.CO.CH ₃	165-6°C	63,63 (63,59)	7,30 7,04	9,75 10,11)

386554

- 18 -

T A B L A (continuación)

36	2-CH ₃	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.
37	H	4-NH.CO.CH ₃	H	4-CH ₂
38	2-OCH ₃	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.
39	H	4-NH.CO.CH ₃	H	4-CH ₂
40	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-CH ₂
41	2-CH ₂ .CH=CH ₂	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.
42	H	4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	H	4-NH.
43	H	3-CONH ₂	H	4-NH.
44	2-Cl	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.
45	H	4-NH.CO.CH ₃	H	2-NH.
46	H	4-NH.CO.CH ₃	H	4-NH.

POOR
QUALITY

386554



17 DIC. 1970



		% C	% H	% N
4-NH.CO.CH ₃	104-6°C (monohi drato)	61,87 (61,72)	7,35 7,43	9,45 9,39)
4-CH ₂ .CONH ₂	196-7°C	63,06 (62,82)	6,95 6,78	9,94 10,47)
4-NH.CO.CH ₃	150-2°C	61,30 (62,00)	6,80 7,01	9,40 9,43)
4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	171-3°C	63,38 (63,59)	7,03 7,04	10,04 10,11)
4-CH ₂ .NH.CO.CH ₃	187-8°C	64,16 (64,31)	7,51 7,28	9,58 9,78)
4-NH.CO.CH ₃	147-9°C	64,69 (65,28)	7,06 7,08	9,33 9,52)
4-NH.CO.CH ₂ .CH ₃	185-7°C	64,07 (64,31)	7,14 7,28	9,89 9,78)
4-NH.CO.CH ₃	138-41°C	61,79 (62,00)	6,45 6,50	10,59 10,85)
4-NH.CO.CH ₃	186-8°C	57,68 (57,90)	5,94 6,01	9,79 9,64)
2-NH.CO.CH ₃	152-4°C	63,04 (62,82)	6,75 6,78	8,91 10,47)
4-NH.CHO	154-6°C	62,15 (62,00)	6,67 6,50	10,77 10,85)



EJEMPLO 47
=====

1- $\sqrt{3}$ -acetamidofenoxi]-3- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfenoxi)etilamino]-
propan-2-ol

5. El 1- $\sqrt{3}$ -nitrofenoxi]-3- $\sqrt{2}$ -carbamoilfe-
noxi)etilamino]propan-2-ol se preparó por el método del
ejemplo 3 a partir de 1-(3-nitrofenoxi-2,3-epoxipropano y
2-(4-carbamoilfenoxi)etilamina.

10. El 1- $\sqrt{3}$ -nitrofenoxi]-3- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfe-
noxi)etilamina]-propan-2-ol (12 g), se disolvió en metanol
(1 litro) y la solución se hidrogenó sobre óxido de plati-
no (0,3 g) a 3,5 kg/cm² y temperatura ambiente. La mezcla
resultante se filtró y el filtrado se evaporó a un sólido
blanco. La recristalización en metanol produjo el 1- $\sqrt{3}$ -
aminofenoxi]-3- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfenoxi)etilamino]propan-2-ol
15. como un sólido blanco, p.f. 149 - 151°C.

20. El compuesto amino (10 g) se añadió a
agua (150 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 4 - 5 con
ácido clorhídrico diluido. Se añadió gota a gota, anhídri-
do acético (3 g), manteniéndose el pH de la solución en 4 -
5 con una solución diluida de hidróxido sódico. Después de
1 hora, la mezcla se basificó con una solución diluida de
hidróxido sódico y el sólido se filtró para dar 1- $\sqrt{3}$ -aceta-
midofenoxi]-3- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfenoxi)etilamino]-propan-2-ol
25. como un sólido blanco, p.f. 164 - 165°C, el cual se recris-
talizó ulteriormente en etanol acuoso.

Análisis

Encontrado: C, 61,82; H, 6,44; N, 10,74

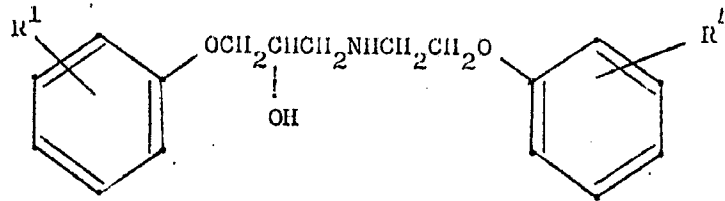
386554



%; $C_{20}H_{25}N_3O_5$ requiere: C, 62,00; H, 6,50; N, 10,85 %

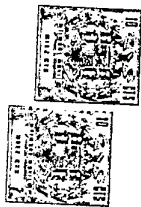
Por el método descrito en el ejemplo 47, se prepararon los siguientes compuestos, comprendiendo la etapa final el empleo de cloruro de acrililo en el caso del ejemplo 49 en lugar del anhídrido acético:

5.



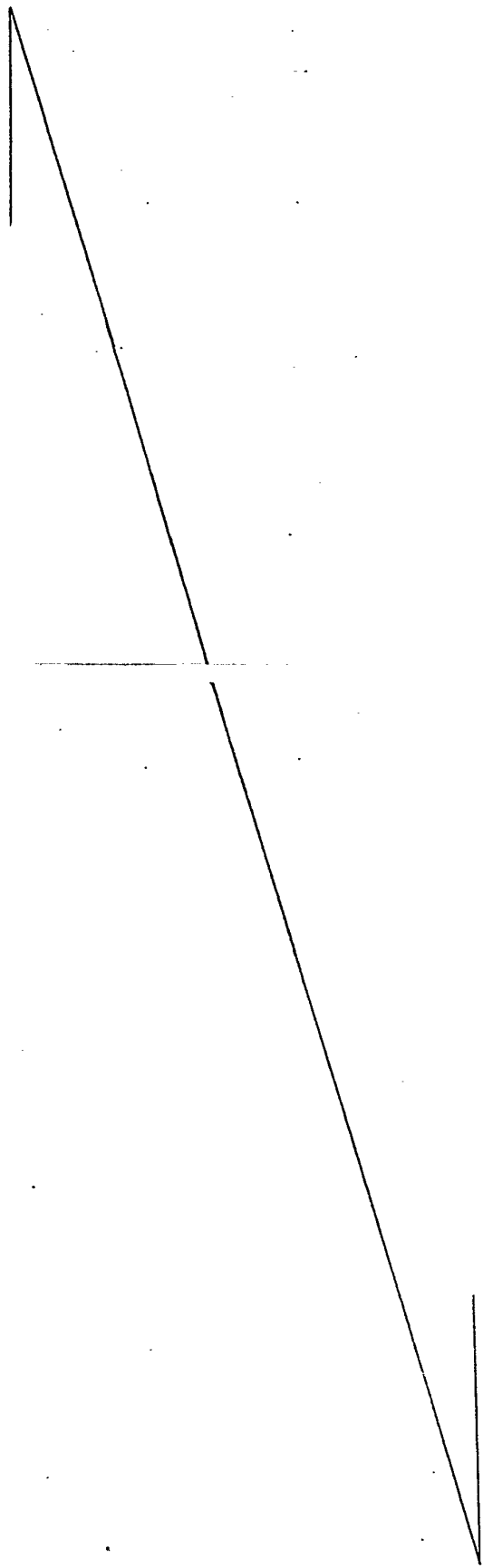
386554

- 21 -



386554

Ejemplo	R ¹	R ⁴	M.Pt.	Análisis (teórico entre paréntesis)			
				% C	% H	% N	% Cl
48	3-NH.CO.CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	237-9°C (hidro- cloruro)	57,33 (57,57)	6,77 6,64	9,33 9,60	8,19 8,08)
49	4-NH.CO.CH:CH ₂	4-NH.CO.CH ₃	241-3°C (hidro- cloruro)	58,62 (58,73)	6,09 6,27	9,17 9,43)	----- -----



386554

- 21 -

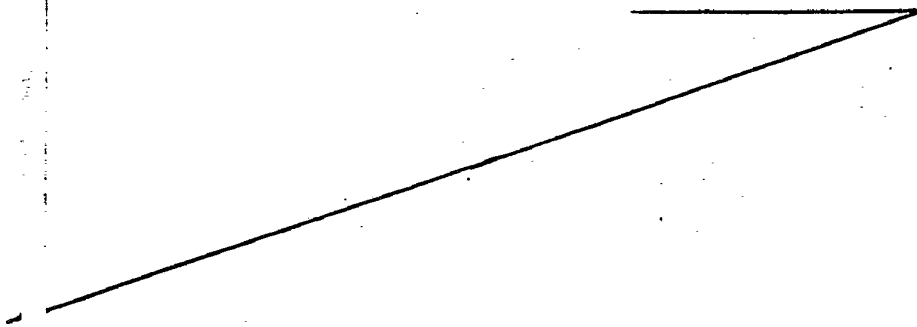
Ejemplo	R ¹	R ⁴	M.Pt.
48	3-NH.CO.CH ₃	4-NH.CO.CH ₃	237-9°C (hidrocloruro)
49	4-NH.CO.CH:CH ₂	4-NH.CO.CH ₃	241-3°C (hidrocloruro)



Análisis
(teórico entre paréntesis)

386554

% C	% H	% N	% Cl
57,33 (57,57)	6,77 6,64	9,33 9,60	8,19 8,08)
58,62 (58,73)	6,09 6,27	9,17 9,43)	---- ----





- Los compuestos de la invención existen en las formas isómeras D y L ópticamente activas, incluyen do la invención a dichas formas así como a las mezclas racémicas. Los métodos (A) y (B) descritos anteriormente pueden utilizarse para preparar los isómeros ópticamente activos empleando, como material de partida, el enantiómero 2-propanol apropiadamente sustituido, mientras que los métodos (C) y (D) pueden utilizarse para la producción de las mezclas racémicas. Alternativamente, el producto racémico de cualquiera de los métodos anteriores puede resolverse por técnicas bien conocidas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal de adición de ácido formada con un ácido ópticamente activo.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la invención en los que R^2 no es igual a R^3 , tienen dos centros asimétricos, existiendo como dos pares racémicos de diastereoisómeros. En general, los productos de cada uno de los métodos (A) a (D) descritos anteriormente, cuando R^2 no es igual a R^3 , serán una mezcla de los dos pares de estereoisómeros, pudiéndose separar normalmente estos pares, uno del otro, por métodos físicos, por ejemplo, por cristalización fraccionada o por cromatografía de las bases libres o sales adecuadas. La invención incluye a los pares separados así como a las mezclas de los mismos, tales como las mezclas racémicas o las formas D y L separadas.
- 15.
- 20.
- 25.

- La actividad de los compuestos de la invención como agentes bloqueadores β -adrenérgicos, y el grado de selectividad de su acción inhibitoria sobre los β -receptores miocardiales, es decir, los que afectan al
- 30.



tejido del corazón, en comparación con su acción sobre los β -receptores periféricos, por ejemplo, los que afectan al tejido traqueal o bronquial o al tejido vascular, ha sido demostrada por uno o más de los siguientes ensayos:

5. (a) Midiendo y comparando la inhibición de los cambios en atria y tráquea del cerdo de Guinea aislado, inducidos por catecolamina.
- (b) Midiendo y comparando la supresión de taquicardia y relajación de la tráquea inducidas por isoprenalina en el cerdo de Guinea anestesiado.
10. (c) Midiendo la supresión de la taquicardia inducida por isoprenalina en el gato o perro anestesiados.
- (d) Midiendo y comparando la supresión de la acción estimulante de la isoprenalina en la enzima adenil ciclasa presente en el corazón y tejido pulmonar de la rata.
- 15.

- En el ensayo (a) el atria y tráquea aisladas del cerdo de Guinea, en ambientes líquidos fisiológicamente controlados, se estimulan eléctricamente, midiéndose los efectos de la adición de cantidades incrementadas de adrenalina al ambiente líquido, con respecto a la velocidad y fuerza de contracción del atria, y de isoprenalina en relación con el grado de relajamiento de la tráquea. A continuación se añade el compuesto a ensayar, al ambiente líquido, en varias concentraciones, y se miden de nuevo los efectos de la adición de adrenalina e isoprenalina, respectivamente. Entonces, se calculan las concentraciones del compuesto a ensayar que proporcionan una inhibición del 50 % de los efectos de adrenalina e isoprena-
- 20.
 - 25.
 - 30.



lina, tomándose dichos valores como una medida de su actividad con respecto a los β -receptores miocardiales y periféricos, respectivamente.

- En el ensayo (b), se determina la presión sanguínea, pulsaciones del corazón y presión dentro
5. de un segmento de la tráquea de un cerdo de Guinea anestesiado con suficiente pentobarbitona sódica para evitar la respiración espontánea, mientras que la respiración artificial se mantiene directamente en el pulmón a una velocidad constante. Se inyecta intravenosamente isoprenalina, en una dosis standard de 0,5 microgramos, para inducir la taquicardia, causar la relajación de la tráquea y disminuir la presión sanguínea. A continuación, inyectando el compuesto a ensayar con anterioridad a la isoprenalina, se mide
 10. de la capacidad del compuesto del ensayo para suprimir la taquicardia y/o antagonizar la relajación de la tráquea y/o la caída de presión sanguínea causada por la isoprenalina.
 - 15.

- En el ensayo (c), el compuesto a ensayar se administra intravenosamente a gatos anestesiados
20. (0,1 a 1,0 mg/kg), y se mide el efecto de la isoprenalina sobre el ritmo del corazón. Antes de la administración y durante 30 minutos después de ella, se registraron los ritmos cardiacos, y a continuación los gatos fueron administrados subcutáneamente con isoprenalina. El grado de taquicardia inducida por isoprenalina se determinó en intervalos
 25. de 15 minutos.

- En dichos ensayos se emplearon también perros, administrándose el compuesto intravenosamente y oralmente a perros conscientes, a unos niveles de dosificación de 0,125 a 0,25 mg/kg (intravenosamente) y 0,5 a 4 mg/
- 30.

386554



kg (oralmente).

- En el ensayo (d), un corazón de rata homogeneizado en un medio normalizado se incubaba con ácido adenosina-5'-trifosfórico (ATP) marcado con tritio, con
5. y sin isoprenalina, añadiéndose el compuesto a ensayar en varias concentraciones al homogenato con la isoprenalina. Después de la incubación a 30°C, se añade ácido 3',5'-adenosina-monofosfórico cíclico (AMP cíclico), que contiene una proporción conocida de material marcado con carbono-14, y
10. la síntesis del AMP cíclico por la enzima adenil ciclase es detenida mediante la subida de la temperatura. El AMP cíclico se separa y purifica, y se mide la cantidad sintetizada en cada caso por la enzima como su relación de tritio a carbono-14. La concentración de compuesto de ensayo
15. que proporciona una inhibición del 50 % del efecto estimulante de la isoprenalina en la síntesis del AMP cíclico, se toma como una medida de su actividad. Con el fin de evaluar el grado de selectividad del agente en los tejidos, se repite el procedimiento usando pulmón de rata homogeneizado comparándose los resultados con aquellos obtenidos en
20. el corazón de rata homogeneizado.

- Los resultados de los ensayos (a), (b) y (d) demuestran que los compuestos con un grado elevado de selectividad para el tejido del corazón, en comparación con
25. el tejido pulmonar, es decir, que ejercen un efecto inhibitorio sobre los β -receptores miocárdiales mucho más fuerte que sobre los β -receptores periféricos, son aquellos en los que R^1 está en la posición 4, R^{16} es hidrógeno o un sustituyente en la posición 2, R^4 es un grupo acetamido
30. en la posición 4 y R^{17} es hidrógeno. Adicionalmente, los



compuestos que tienen un elevado grado de selectividad para el tejido del corazón, en combinación con una elevada actividad cuando se administran oralmente a perros conscientes en el ensayo (c), son aquellos en donde R^1 es un grupo acetamido o acetamido metilo en la posición 4, R^{16} es hidrógeno o un grupo metilo o alilo en la posición 2, R^4 es un grupo acetamido en la posición 4 y R^{17} es hidrógeno.

5. Para la administración a personas, en el tratamiento de estados cardiacos tal como la angina de pecho, se supone que las dosificaciones orales de los compuestos más activos de la invención estarán en la gama de 0,5 a 4 mg/kg/día, administradas en tres o cuatro dosis divididas por día, y que las dosificaciones por administración intravenosa serán de un décimo de las anteriores, aproximadamente, en una sola dosis por día. Así, para un paciente adulto (70 kg) las tabletas o cápsulas individuales podrán contener de 10 a 50 mg de compuesto activo y las dosificaciones intravenosas contendrán de 1 a 20 mg de compuesto activo en un vehículo o soporte adecuado.

10.

N O T A
=====

15. Descrita anteriormente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Inglaterra con los números 61414/69 de 17 de diciembre de 1969, y 24360/70 de 20 de mayo de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los

20.

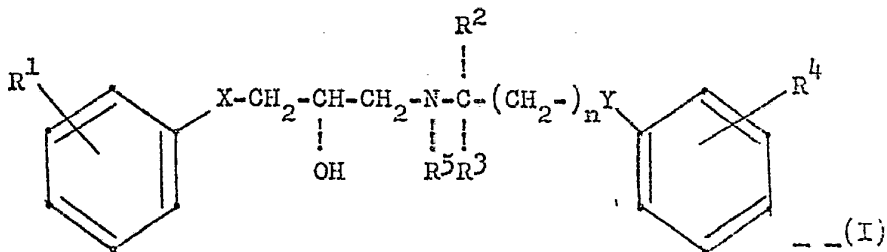
25.



Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROPANOLAMINA, ca

5. racterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de propanolamina, de fórmula general:



10. en la que R¹ es un grupo carboxiamido, alcoxi (inferior) carbonilamino o carbamoilo, el cual puede estar separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno; R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R⁴ es un grupo carboxiamido, sulfonamido, alcoxi (inferior) carbonilamino, carbamoilo o sulfamoilo, el cual puede estar separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno; R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alcamoilo inferior o un grupo bencilo; X es un átomo de oxígeno o de azufre; Y es un átomo de oxígeno o azufre; o un grupo sulfinilo, sulfonilo o imino, o un enlace directo; n es 1, 2 ó 3, cuando Y no representa un enlace directo y tiene un valor de 0 a 4 cuando Y es un enlace directo; y cada uno de los grupos fenilo unidos a X e Y pueden estar ulteriormente sustituidos con 1 o más átomos de halógeno o grupos alquilo, alquenoilo, alcoxi, o alquenoxi inferiores;
- 15.
20. los productos de condensación aldehídica de dichos compues
- 25.

M.F.



a un grupo amino y se acila este último; y, si se desea, se hace reaccionar el producto con un aldehído de fórmula $R^{15}CHO$ para formar un producto de condensación aldehídica de un compuesto de fórmula I en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, o se acila el producto para formar un éster del compuesto o un compuesto en donde R^5 es un grupo alcanóilo, o se hace reaccionar el producto con un ácido para formar las sales de adición de ácido no tóxicas.

5.

2.- Procedimiento para preparar deri-

10.

vados de propanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escri-

tas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid,

17 DIC. 1970

PFIZER CORPORATION

GOMEZ ACEBO Y MOJER
 c. o. Firmador: F. Hernández Ruiz

Handwritten initials 'mE' in the bottom left corner.