

405544

PATENTE DE INVENCION

PLC.176 (P.C. 5381).

405544

- 4 AGO.



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROPANOLAMINA

Solicitante PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en Calle 15½, Avenida Santa Isabel, Colón, República del Panamá.

Int. Cl.²: C07D 11/061K

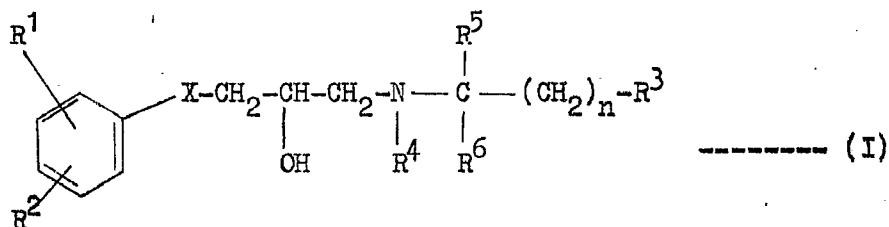
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de propanolamina que poseen útiles propiedades terapéuticas. En particular, la invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de 1-fenoxi- (ó 1-feniltio-) 3-alkilamino-

5.



- propan-2-oles, los cuales constituyen unos potentes bloqueadores de receptores β -adrenérgicos y para preparar una clase preferida de dichos derivados que ejercen una acción inhibitoria más fuerte sobre los β -receptores miocárdiales, es decir, aquellos que afectan al tejido del corazón, 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 el tratamiento de estados cardiacos sin afectar adversamente las condiciones de los pulmones o la presión sanguínea en pacientes susceptibles.

- Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula general:



- en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxamido, que puede estar separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno;
- R^2 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo o alquenoxi, inferior;
- R^3 es un grupo imidazolilo o pirimidinilo por lo menos parcialmente hidrogenado, enlazado al resto de la molécula por uno de sus átomos de nitrógeno y que tiene un sustituyente de anillo oxo o tio adyacente a dicho átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo sustituyente oxo ó tio



adyacente a un átomo de nitrógeno y/o uno o más sustituyentes alquilo inferior;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alcancilo inferior o un grupo bencilo;

5. R^5 y R^6 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

X es un átomo de oxígeno o de azufre; y

n es un número entero de 1 a 3.

10. Igualmente, y de acuerdo con la invención, se proporcionan los productos de condensación de dichos compuestos de fórmula (I) en la cual R^4 es un átomo de hidrógeno, con formaldehído o un aldehído alifático que contiene hasta 5 átomos de carbono, los ésteres de compuestos de fórmula (I) en la cual el grupo 2-hidroxi está esterificado con un ácido alcohólico inferior, y las sales de adición de ácido, 15. farmacéuticamente aceptables, de compuestos de la fórmula (I), diferentes a los que el significado de R^4 es un grupo alcancilo inferior, y de los citados ésteres y productos de condensación con aldehídos.

20. En esta Memoria, el término "carboxamido" quiere dar a entender un grupo $-NR^7R^8$, en donde R^7 es un radical ácido carboxílico y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, ó R^7 y R^8 junto con el nitrógeno forman un grupo imido cíclico. El radical ácido carboxílico puede 25. ser, por ejemplo, un radical formilo, acetilo, propionilo, acrililo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, furcilo 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 30. o aromático y, por consiguiente, puede ser, por ejemplo,



un grupo succinimido; maleimido o ftalimido.

Igualmente, en esta Memoria, el término "halógeno" significa fluor, cloro, bromo o yodo; el término "inferior" a la hora de calificar un grupo alquilo, alquenilo,

5. alcoxi, alquenoxi o alcanoilo, quiere dar a entender que dicho grupo contiene no más de 4 átomos de carbono.

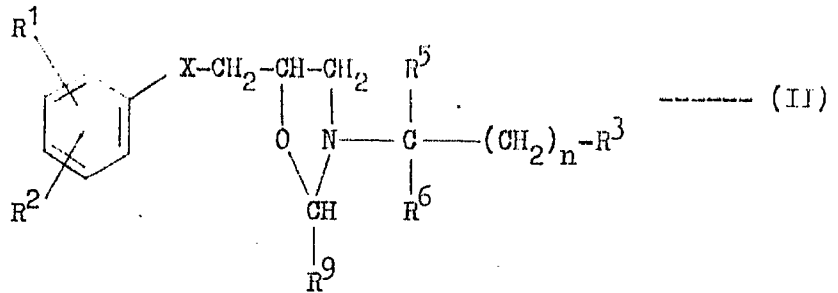
El grupo R^3 es un grupo imidazolinilo, imidazolidinilo ó di-, tetra- ó hexa-hidropirimidinilo que tiene uno o dos sustituyentes de anillo oxo ó tio adyacentes a un átomo de nitrógeno del mismo y opcionalmente uno o más sustituyentes alquilo inferior. Por ejemplo, R^3 puede ser cualquiera de los siguientes grupos, algunos de los cuales son radicales derivados de bases bien conocidas, tal y como se muestra en paréntesis después del radical:

15. 5-oxo-2-imidazolin-1-ilo;
2-oxo-imidazolidin-1-ilo;
2-tio-imidazolidin-1-ilo;
2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilo (hidantoina);
1,2-dihidro-2-oxo-pirimidin-1-ilo;
20. 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-pirimidin-1-ilo (uracilo);
1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-pirimidin-3-ilo (uracilo);

o derivados de alquilo inferior de los mismos, incluyendo los siguientes:

25. 1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-2,4-dioxo-pirimidin-1-ilo (timina);
1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-2,4-dioxo-pirimidin-3-ilo (timina);
1,2,3,4-tetrahidro-3,5-dimetil-2,4-dioxo-pirimidin-1-ilo.

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



- en la que R^9 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 la R^4 es un átomo de hidrógeno, con formaldehído o un aldehído alifático $R^9\text{CHO}$ conteniendo hasta 5 átomos de carbono.
5. 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-toluenosulfonato.
10. Las clases preferidas de compuestos obtenidos según la invención, son aquellos en donde X es un átomo de oxígeno, aquellos en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcancil(inferior)amino (por ejemplo, acetamido) enlazado directamente al anillo fenilo, aquellos en donde R^6 es un átomo de hidrógeno y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y aquellos en donde n es 1.
15. Una clase particularmente preferida de compuestos, comprende aquellos de fórmula (I) en la cual R^3 es un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-pirimidin-1-ilo sustituido en la posición 5 con un grupo alquilo inferior, en especial
- 20.
- 25.

405544

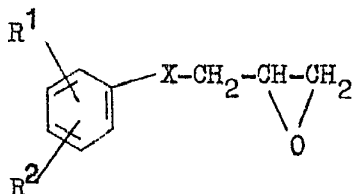
- 6 -



un grupo metilo. Otra clase particularmente preferida comprende aquellos compuestos de fórmula (I) en la cual R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo 4-acetamido y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo 2-metilo.

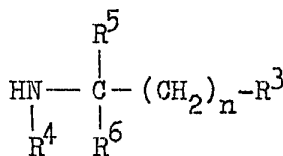
5. Los compuestos preparados por la invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado en relación con la vía de administración y práctica farmacéutica normal elegidas. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse oralmente 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.
- 10.
- 15.
20. Los compuestos de la invención, pueden prepararse de diversos modos:

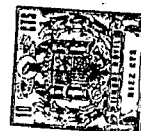
(1) Un compuesto epoxi de fórmula:



se hace reaccionar con una amina de fórmula:

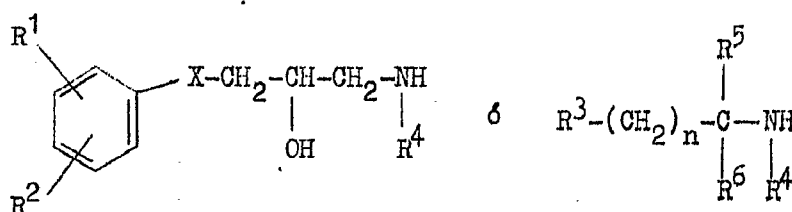
25.



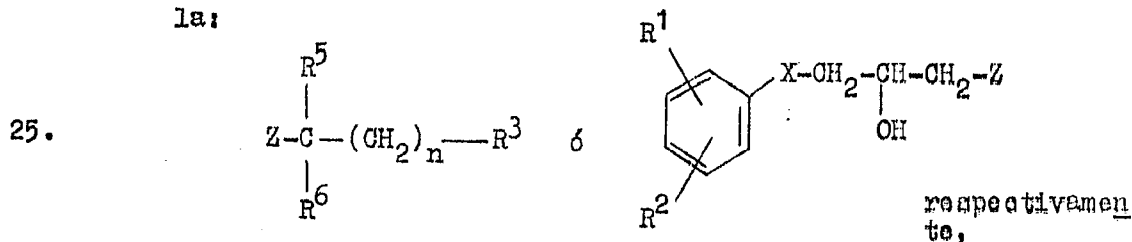


- (a condición de que R^4 no sea alcanoilo inferior) en proporciones equimoleculares u opcionalmente en presencia de un exceso de la amina cuando R^4 es un átomo de hidrógeno. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada en un disolvente apropiado, por ejemplo, metanol o etanol, y el producto bruto se recupera por filtración o evaporación de la solución hasta sequedad. El producto puede purificarse entonces por cristalización en un disolvente adecuado para producir la base libre, o por disolución en un disolvente y precipitación como una sal apropiada, por ejemplo, hidrocloruro, fumarato, maleato u oxalato, por adición del ácido apropiado seguido por la recogida de la sal precipitada por filtración y recristalización en un disolvente adecuado. Alternativamente, y en ciertos casos cuando se ha preparado la sal bruta, ésta puede rebasificarse por suspensión en un medio básico apropiado, por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico, y la base libre resultante se recoge por filtración y recristalizándose para su purificación.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

(2) Una amina de fórmula:



(a condición de que en cada caso R^4 no sea un grupo alcanoilo inferior) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

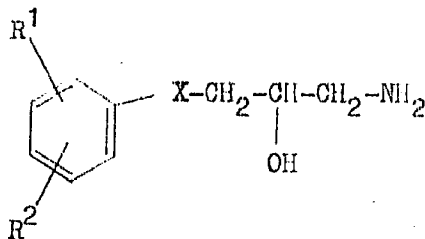




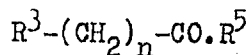
- en donde Z es un átomo de halógeno u otro grupo "saliente" adecuado, por ejemplo, un grupo arilsulfonilo, mediante calentamiento en presencia opcionalmente de un exceso de la amina en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o etanol, o en proporciones equimolares en ausencia de disolvente, o en presencia de una base, por ejemplo, bicarbonato sódico, y un disolvente adecuado como anteriormente. El producto bruto se recupera por filtración o evaporación del filtrado hasta sequedad o, en algunos casos, por suspensión del sólido en un medio adecuado, por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico, y recogida del precipitado. La purificación puede realizarse entonces al igual que en el método (1).
- 5.
- 10.

- (3) Aquellos compuestos de la invención en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse también a partir de aquellos compuestos en donde R^4 es un grupo bencilo, mediante hidrogenación bajo condiciones adecuadas, para separar el grupo bencilo, por ejemplo, usando un catalizador de paladio sobre carbón, con la base libre o sal disuelta en un disolvente adecuado, por ejemplo, una solución acuosa de ácido acético, siendo realizada la hidrogenación a temperatura ambiente y a baja presión, por ejemplo, 1,05 kg/cm². El producto puede recuperarse entonces por filtración de la solución de reacción para separar el catalizador, evaporación del filtrado hasta sequedad y purificación como en el método (1).
- 15.
- 20.
- 25.

(4) Aquellos compuestos de la invención en donde R^4 y R^6 son cada uno un átomo de hidrógeno pueden prepararse también por reacción de una amina de fórmula:



con un aldehído o cetona de fórmula:



5. para dar la correspondiente base de Schiff, la cual se hidrogena entonces en presencia de un catalizador, por ejemplo, platino, o se reduce con borohidruro sódico. El producto se recupera por filtración para separar el catalizador o los reactantes sólidos, evaporación del filtrado in vacuo y purificación como en el método (1).
10. Los productos de condensación con aldehídos de los compuestos de fórmula (I), en la que R^t es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reacción con formaldehído o el aldehído apropiado R⁹CHO 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.
15. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I), así como de los compuestos de fórmula (I) en la que R^t es un grupo alcanoilo 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.
20. La invención se ilustra a continuación por los
- 25.

405544

- 10 -



siguientes ejemplos, en los cuales todas las temperaturas se indican en °C.

EJEMPLO 1

5. Se disuelven en etanol (50 ml), 3-(2-metilfenoxi)-1,2-epoxipropano (6,4 g) y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidona (5,0 g) y se deja reposar durante 16 horas. La solución se evapora hasta sequedad in vacuo y el residuo oleoso se redissuelve en éter dietílico que contiene una pequeña cantidad de etanol. Se añade ácido oxálico etéreo para precipitar el oxalato del producto el cual se purifica entonces parcialmente mediante recristalización en etanol. El oxalato (4,0 g) se disuelve en agua y se rebasefica con bicarbonato sódico para dar la base libre del producto. La recristalización en acetato de etilo produce la 1-[2-(3-{2-metilfenoxi}-2-hidroxi)propilamino)etil]-2-imidazolidona pura como cristales blancos (1,1 g), p.f. 102-105°C.
- 10.
- 15.

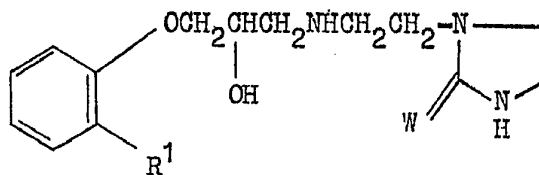
Análisis

Encontrado: C, 61,6; H, 7,9; N, 14,3 %

Requerido para C₁₅H₂₃N₃O₃: C, 61,4; H, 7,9; N, 14,3 %

20. EJEMPLOS 2 y 3

25. Mediante un método similar al del ejemplo 1, se preparan los compuestos mostrados en la siguiente Tabla a partir de 3-fenoxi-1,2-epoxipropano y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidona o -imidazolidin-2-tiona, apropiadamente sustituidas, y caracterizadas como las sales indicadas.





Ejemplo	R ¹	W	Sal p.f.°C	Análisis % (teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
II	H	O	oxalato 152-4g	51,4 (52,0)	6,3 6,3	11,7 11,4)
III	CH ₃	S	hidrocloruro 200-201g	52,4 (52,1)	7,05 7,0	12,4 12,2)

EJEMPLO IV

- Se refluyen conjuntamente en etanol (1500 ml) durante 20 horas, 1-(2-bencilaminoetil)timina (29 g) y 3-(4-acetamido-2-metilfenoxi)-1,2-epoxipropano (22 g), y se deja reposar entonces durante 16 horas más a temperatura ambiente. La solución clara se evapora hasta sequedad in vacuo y el residuo gomoso se redissuelve en acetato de etilo (200 ml) y se añade ácido oxálico en exceso en solución etérea para precipitar el oxalato (58 g). La recristalización se efectúa por ebullición de una solución metanólica del oxalato (1500 ml), filtración mientras aún está caliente para separar el material insoluble y enfriamiento del filtrado. El oxalato puro de N- $\sqrt{3}$ -(4-acetamido-2-metilfenoxi)-2-hidroxipropil- $\sqrt{7}$ -N- $\sqrt{2}$ -(timina-1-il)etil- $\sqrt{7}$ bencilamina cristaliza como un sólido cristalino blanco (32 g), p.f. 164-165°C.

- El producto previo (32 g) se disuelve en una solución acuosa de ácido acético (50 %, 1100 ml) y se hidrogena sobre un catalizador de paladio-carbón a 1,05 kg/cm² de presión y a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad in vacuo y el residuo se recristaliza en metanol y entonces en agua, para dar el monohidrato de oxalato de 1- $\sqrt{2}$ -(3-(4-acetamido-2-metilfenoxi))-2-

405544

- 12 -



hidroxipropilamino)etil/timina como cristales blancos (13 g), p.f. 210-212°C.

Análisis:

Encontrado: C, 50,6; H, 6,2; N, 11,6%

5. Requerido para $C_{19}H_{26}N_4O_5 \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$: C, 50,6; H, 6,1; N, 11,2%

EJEMPLO V

Mediante un método similar al del ejemplo 4, empleando 1-(2-bencilaminoetil)-2-imidazolidona y 3-(4-acetamidofenoxi)-1,2-epoxipropano en lugar de 1-(2-bencilaminoetil)timina y 3-(4-acetamido-2-metilfenoxi)-1,2-epoxipropano, respectivamente, como materiales de partida, se obtiene la 1-2-(3-{4-acetamidofenoxi}-2-hidroxipropilamino)etil-2-imidazolidona y se aísla como la sal oxalato, p.f. 195 - 197°C.

15. Análisis

Encontrado: C, 50,2; H, 6,2; N, 12,9 %

Requerido para $C_{16}H_{24}N_4O_4 \cdot C_2H_2O_4$: C, 50,7; H, 6,2; N, 13,1 %

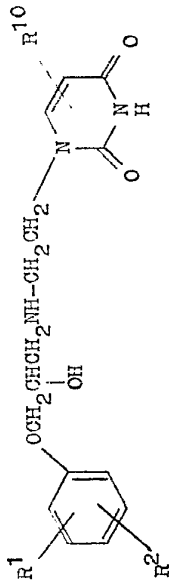
EJEMPLOS VI a XVII

Mediante un método similar al indicado en el ejemplo 4, se preparan los siguientes compuestos por reacción conjunta del 1-(bencilaminoetil)uracilo apropiadamente sustituido y del 3-fenoxi-1,2-epoxipropano, apropiadamente sustituido, y realizando a continuación la desbencilación del producto. Tanto el compuesto N-bencilo intermediario como el producto final, son en cada caso compuestos de la invención, estando caracterizado el producto final desbencilado como la sal indicada.

25.

405544

- 13 -



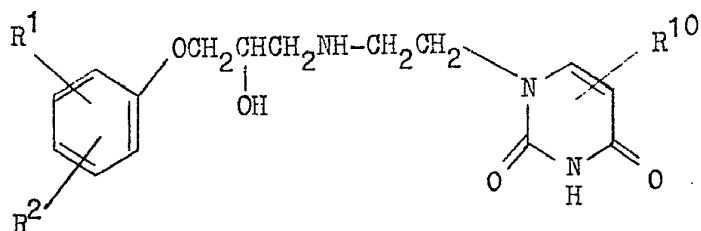
Ejemplo	R ¹	R ²	R ¹⁰	Sal p.f. °C	Análisis % (Teórico entre paréntesis)
VI	4-CH ₃ CONH	2-CH ₃	H	hidrocloruro sesquihidratado 209-9g	C 50,1 (50,1) H 6,0 6,2 N 13,5 13,2
VII	H	2-CH ₃	5-CH ₃	hidrocloruro 211-2g	C 55,2 (55,2) H 6,5 6,5 N 11,4 11,4
VIII	H	2-CH ₃	H	hidrocloruro 220-4g	C 54,3 (54,1) H 6,3 6,2 N 11,7 11,8
IX	H	H	5-CH ₃	oxalato monohidratado 159-161g	C 50,7 (50,6) H 5,7 5,9 N 10,6 9,8
X	4-CH ₃ CONHCH ₂	H	5-CH ₃	oxalato semihidratado 145-150g	C 51,4 (51,5) H 5,9 6,0 N 11,3 11,4
XI	H	3-CH ₃	5-CH ₃	oxalato 158-160g (descomp.)	C 53,5 (53,9) H 5,95 5,95 N 9,95 9,9
XII	H	2-CH ₃ O	5-CH ₃	acetato 165-8g	C 55,6 (55,7) H 6,6 6,65 N 10,5 10,3
XIII	H	2-CH ₃	5-CH ₃ CH ₂	acetato 146-8g	C 58,9 (58,95) H 7,3 7,2 N 10,3 10,3
XIV	H	2-CH ₃	5-(CH ₃) ₂ OH	oxalato 199-200g	C 55,8 (55,9) H 6,5 6,5 N 9,3 9,3
XV	4-CH ₃ CONH	2-CH ₃	5-O ₂ H ₅	acetato monohidratado 168-170g	C 55,2 (54,8) H 6,7 7,1 N 11,9 11,6
XVI	4-CH ₃ CONH	2-CH ₃	5-(CH ₃) ₂ OH	maleato 115-125g	C 55,8 (56,2) H 6,4 6,4 N 10,1 10,5
XVII	H	2-CH ₃	6-CH ₃	acetato 107-9g	C 58,01 (58,00) H 7,03 6,92 N 10,79 10,68



405544

405544

- 13 -



Ejemplo	R ¹	R ²	R ¹⁰	
VI	4-CH ₃ CONH	2-CH ₃	H	hidrocl
VII	H	2-CH ₃	5-CH ₃	hid
VIII	H	2-CH ₃	H	hid
IX	H	H	5-CH ₃	oxalato
X	4-CH ₃ CONHCH ₂	H	5-CH ₃	oxalato
XI	H	3-CH ₃	5-CH ₃	oxi
XII	H	2-CH ₃ O	5-CH ₃	aci
XIII	H	2-CH ₃	5-CH ₃ CH ₂	aci
XIV	H	2-CH ₃	5-(CH ₃) ₂ CH	oxi
XV	4-CH ₃ CONH	2-CH ₃	5-O ₂ H ₅	acetato
XVI	4-CH ₃ CONH	2-CH ₃	5-(CH ₃) ₂ CH	ma
XVII	H	2-CH ₃	6-CH ₃	aci



405544

Sal p.f. °C	Análisis % (Teórico entre paréntesis)		
	C	H	N
hidrocloruro sesquihidratado 205-9°	50,1 (50,1)	6,0 6,2	13,5 13,2)
hidrocloruro 211-2°	55,2 (55,2)	6,5 6,5	11,4 11,4)
hidrocloruro 220-4°	54,3 (54,1)	6,3 6,2	11,7 11,8)
oxalato monohidratado 159-161°	50,7 (50,6)	5,7 5,9	10,6 9,8)
oxalato semihidratado 145-150°	51,4 (51,5)	5,9 6,0	11,3 11,4)
oxalato 158-160° (descomp.)	53,5 (53,9)	5,95 5,95	9,95 9,9)
acetato 165-8°	55,6 (55,7)	6,6 6,65	10,5 10,3)
acetato 146-8°	58,9 (58,95)	7,3 7,2	10,3 10,3)
OH oxalato 199-200°	55,8 (55,9)	6,5 6,5	9,3 9,3)
acetato monohidratado 168-170°	55,2 (54,8)	6,7 7,1	11,9 11,6)
OH maleato 115-125°	55,8 (56,2)	6,42 6,4	10,1 10,5)
acetato 107-9°	58,01 (58,00)	7,03 6,92	10,79 10,68)

EJEMPLO XVIII

Mediante un método similar al indicado en el primer párrafo del ejemplo 4, se prepara la N- $\sqrt{3}$ -(2-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil $\sqrt{2}$ -(timina-1-il)etil $\sqrt{7}$ -bencilamina, p.f. 115-117°C, a partir de 1-(2-bencilaminoetil)timina y 3-(2-clorofenoxi)-1,2-epoxipropano.

Análisis

Encontrado: C, 62,07; H, 5,92; N, 9,05 %
 Requerido para $C_{23}H_{26}ClN_3O_4$: C, 62,23; H, 5,91; N, 9,46 %

10. EJEMPLO XIX

Se refluyen conjuntamente en etanol (250 ml) durante 16 horas, 1-(2-metilfenoxi)-3-bencilaminopropan-2-ol (11,8 g), 1-(3-bromopropil)timina (10,7 g) y bicarbonato sódico (3,7 g). La solución se filtra mientras está aún caliente y el filtrado se concentra por evaporación in vacuo a un pequeño volumen, el cual se tritura en éter dietílico para precipitar el restante bromuro sódico. Una vez que el precipitado ha sido separado por filtración, el filtrado se evapora in vacuo para proporcionar un residuo oleoso, el producto N-bencilo de la base libre, el cual se convierte a la sal oxalato por medios convencionales. La recristalización en metanol proporciona 4 g de oxalato de N- $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)-2-hidroxiopropil $\sqrt{7}$ -N- $\sqrt{3}$ -(timina-1-il)propil $\sqrt{7}$ -bencilamina como cristales blancos, p.f. 167-169°C.

25. Análisis

Encontrado: C, 60,9; H, 6,2; N, 7,8%
 Requerido para $C_{25}H_{31}N_3O_4 \cdot C_2H_2O_4$: C, 61,5; H, 6,3; N, 8,0%

El producto previo se hidrogena de acuerdo con el método descrito en la segunda parte del ejemplo 4 para producir el semihidrato de oxalato de 1- $\sqrt{3}$ -(3- $\sqrt{2}$ -metilfenoxi)-

30.

405544

- 15 -



-2-hidroxipropilamino)propil/ timina

Análisis

Encontrado: C, 54,15; H, 6,2; N, 9,6 %

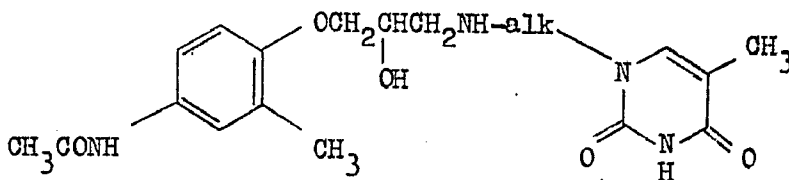
Requerido para $C_{18}H_{25}N_3O_4 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5H_2O$:

5. C, 53,8; H, 6,3; N, 9,4 %

EJEMPLOS XX y XXI

Mediante un método similar al indicado en el ejemplo 19, se preparan los siguientes compuestos por reacción conjunta de 1-(bromoalquil) timina y 1-(4-acetamido-2-metilfenoxi)-3-bencilaminopropan-2-ol, apropiados, desbencilando a continuación el producto. Tanto el compuesto N-bencilo intermediario como el producto final, son en cada caso compuestos de la invención, estando caracterizado el producto final desbencilado como la sal indicada.

15.



Ejemplo	Alk	Sal p.f. °C	Análisis % (teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
XX	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	oxalato semihidratado 137-141°	52,7 (52,5)	6,0 6,2	11,0 11,1)
XXI	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	oxalato sesquihidratado 133° (descomp.)	51,3 (51,6)	6,3 6,6	10,7 10,5)

EJEMPLO XXII

- (A) Se refluje durante 1 hora una solución de 1-acetoniltimina (18,2 g) y bencilamina (10,7 g) en etanol (250 ml) y a continuación se añade cuidadosamente, en pequeñas porciones, en un periodo de 75 minutos aproximadamente, con vigorosa agitación, borohidruro sódico (20 g). Se añade periódicamente más etanol para mantener en estado móvil la mezcla.
- 5.
- Una vez que la mezcla ha sido enfriada a temperatura ambiente, se añade agua (150 ml) y se filtra el total para separar los sólidos insolubles. El filtrado se evapora parcialmente in vacuo para separar el etanol y la solución acuosa concentrada resultante se deja reposar a temperatura ambiente. Después de un periodo de tiempo corto, cristaliza un sólido A que se filtra y se deshecha después de comprobarse que es insoluble en los disolventes orgánicos y por lo tanto no es un producto requerido. La neutralización del filtrado por adición de ácido clorhídrico concentrado se traduce en la separación de un sólido B y un aceite C. A la mezcla se añade cloroformo y la totalidad se filtra entonces para separar el sólido B el cual no se había disuelto después de la adición de cloroformo. La capa de cloroformo se separa de la acuosa del filtrado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora in vacuo para proporcionar un aceite D.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- La trituración del aceite D en éter dietílico, en el cual se disuelve la mayor parte del aceite, proporciona eventualmente un sólido E. Un germen de este último se utiliza para inducir la cristalización en la solución etérea retenida de la trituración, proporcionando cristales F, los cuales consisten en 8,5 g de 1-(2-bencilaminopropil)timina,



p.f. 98 - 100°C.

Analisis:

Encontrado: C, 64,8; H, 7,1; N, 15,2 %

Requerido para $C_{15}H_{19}N_3O_2$: C, 65,95; H, 7,0; N, 15,4 %

5. (B) El producto de (A) (5,7 g) y 1-(2-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano (3,4 g) se disuelven en etanol (100 ml) y la solución se refluje durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se separa por evaporación in vacuo y el aceite resultante se trata con una solución etérea de ácido oxálico. El precipitado resultante se recoge por filtración y se recrystaliza en isopropanol para proporcionar un sólido que se identifica ulteriormente como el oxalato de la amina de partida sin cambiar. La concentración del filtrado de recrystalización y la adición al mismo de éter dietílico, induce a la precipitación de un sólido gomoso, el cual se recoge entonces por filtración y se utiliza directamente, sin purificación, en la siguiente y última etapa.
10. (C) El producto de (B) (8 g), que se supone que es la N- $\sqrt{3}$ -(2-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt{7}$ -N- $\sqrt{1}$ -metil-2-(timina-1-il)etil- $\sqrt{7}$ -bencilamina) bruta, se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, al 5 %, (0,5 g) en una solución acuosa al 50 % de ácido acético a una presión de 1,05 kg/cm² y a temperatura ambiente, hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno después de 2 horas aproximadamente. Una vez separado el catalizador por filtración, el filtrado se evapora in vacuo para proporcionar un residuo gomoso. Este último se solidifica por trituración en éter dietílico, y el sólido G se recrystaliza dos veces en metanol, proporcionando 0,81 g de un sólido,
15. p.f. 185 - 186°C.
- 20.
- 25.
- 30.

Análisis:

Encontrado: C, 54,7 ; H, 6,2 ; N, 9,6%

Requerido para $C_{18}H_{25}N_3O_4 \cdot C_2H_2O_4$: C, 54,95 ; H, 6,2 ; N, 9,6%

5. Al filtrado de la recristalización del sólido G, se añade éter dietílico y el precipitado sólido resultante se separa por filtración.

En el filtrado, cristaliza otro sólido H, el cual se recoge por filtración y se recristaliza en una mezcla de metanol y éter dietílico, para producir cristales, p.f.

10. 151 - 157°C.

Análisis

Encontrado: C, 54,9 ; H, 6,35 ; N, 9,3%

Requerido para $C_{18}H_{25}N_3O_4 \cdot C_2H_2O_4$: C, 54,95 ; H, 6,2 ; N, 9,6%

15. Las diferencias entre los espectros infra-rojo y entre los puntos de fusión de los sólidos G y H, son indicativas de que dichos sólidos comprenden probablemente los pares opuestos de diastereoisómeros de oxalato de 1- $\sqrt{2}$ -(3-{2-metilfenoxi})-2-hidroxi-propilamino)propil/timina.

EJEMPLO XXIII

20. Mediante un método similar al indicado en el ejemplo XXII y sin realizar la separación de los pares de diastereoisómeros, se prepara el semihidrato de oxalato de 1- $\sqrt{2}$ -(3-{4-acetamido-2-metilfenoxi})-2-hidroxi-propilamino)-propil/timina, p.f. 144-146°C, a partir de 1-acetoniltimina, bencilamina y 1-(4-acetamido-2-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano.
- 25.

Análisis

Encontrado: C, 52,8 ; H, 6,6 ; N, 10,6 %

Requerido para $C_{20}H_{28}N_4O_5 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

30. C, 52,5 ; H, 6,2 ; N, 11,1 %



Los compuestos de la invención existen en las formas isómeras D y L ópticamente activas, incluyendo la invención a dichas formas así como a las mezclas racémicas.

Los métodos generales que parten de un derivado epóxido o propan-2-ol pueden utilizarse para preparar los isómeros ópticamente activos empleando, como materiales de partida, los enantiómeros apropiados. 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.

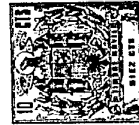
Los compuestos de la invención en los que R^5 no es igual a R^6 , tienen dos centros asimétricos, existiendo como dos pares racémicos de diastereoisómeros. En general, los productos de cada uno de los métodos generales descritos anteriormente, cuando R^5 no es igual a R^6 , serán una mezcla de los dos 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.

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 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:

- (a) Midiendo y comparando la inhibición de los cambios en atria y tráquea del cobayo aislado, inducidos por catecolamina.
5. (b) Midiendo y comparando la supresión de taquicardia y relajación de la tráquea inducidas por isoprenalina en el cobayo anestesiado.
- (c) Midiendo la supresión de la taquicardia inducida por isoprenalina en el perro consciente.
10. (d) Midiendo y comparando la supresión de la acción estimulante de la isoprenalina en la enzima adenil ciclase presente en el corazón y tejido pulmonar de la rata.
- En el ensayo (a) el atria y tráquea aisladas del cobayo, en ambientes líquidos fisiológicamente controlados,
15. 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
20. 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 isoprenalina, tomándose dichos valores como una medida de su actividad con respecto a los β -receptores miocárdiales y periféricos, respectivamente.
25. En el ensayo (b), se determina la presión sanguínea, pulsaciones del corazón y presión dentro de un segmento
30. de la tráquea de un cobayo anestesiado con suficiente pento-



- barbitona 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 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.
- 5.
- 10.

- En el ensayo (c), el compuesto a ensayar se administra intravenosamente a perros conscientes (0,125 a 0,25 mg/kg) u oralmente (0,5 a 4,0 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 perros fueron administrados subcutáneamente con isoprenalina. El grado de taquicardia inducida por isoprenalina se determinó en intervalos de 15 minutos.
- 15.
- 20.

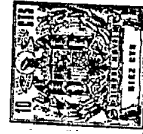
- En el ensayo (d), un corazón de rata homogenizado en un medio normalizado se incubaba con ácido adenosina-5'-trifosfórico (ATP) irradiado con tritio, con y sin isoprenalina, añadiéndose el compuesto a ensayar en varias concentraciones al homogenato con la isoprenalina. Después de la incubación a 30°C, se añade ácido 3',5'-adenosina-monofosfórico cíclico (AMP cíclico), que contiene una proporción conocida de material irradiado con carbono-14, y la síntesis del AMP cíclico por la enzima adenil ciclasa es detenida mediante subida de la temperatura. El AMP cíclico se se-
- 25.
- 30.



- para y purifica, y se mide la cantidad sintetizada en cada caso por la enzima como su relación de tritio a carbono-14. La concentración del compuesto de ensayo 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 el corazón de rata homogeneizado.

- Los resultados de los ensayos (a), (b) y (d) demuestran que los compuestos bloqueantes β -adrenérgicos con un grado elevado de selectividad para el tejido del corazón, en comparación con 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 que tienen las características estructurales preferidas como antes se ha indicado, y específicamente son los compuestos de los ejemplos IV, VII, IX, XIII, XIV, XV, XVI, XXII y XXIII.

- 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 250 mg de compuesto activo y las dosificaciones intraveno-

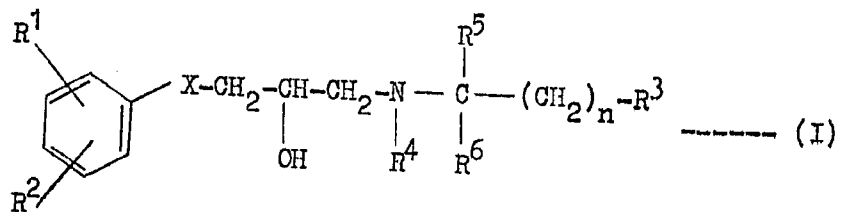


sas contendrán de 1 a 50 mg de compuesto activo en un vehículo o soporte adecuado farmacéuticamente aceptable.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el nº 36606/71 de 4 de agosto de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROPANOLAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

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

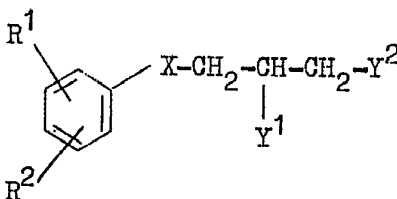


20. en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxamido, que puede estar separado del anillo fenilo por un grupo metileno o etileno; R² es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo o alquenoxi inferior; R³ es un grupo imidazolilo o pirimidinilo por lo menos parcialmente hidrogenado, enlazado al resto de la molécula por uno de sus átomos de nitrógeno y que tienen un sustituyente de anillo oxo o tio adyacente a dicho átomo de nitrógeno
- 25.

M



- y opcionalmente un segundo sustituyente oxo o tio adyacente a un átomo de nitrógeno y uno o más sustituyentes alquilo inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o bencilo; R^5 y R^6 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; X es un átomo de oxígeno o de azufre; y n es un número de 1 a 3; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



- en donde (A) Y^1 es un grupo hidroxilo, Y^2 es un grupo $-\text{NHR}^4$ y Z es un átomo de halógeno u otro grupo "saliente" adecuado, o (B) Y^1 es un grupo hidroxilo e Y^2 es un átomo de halógeno, o Y^1 e Y^2 representan conjuntamente un grupo epoxi, y Z es un grupo $-\text{NHR}^4$; y recuperar a continuación el compuesto de fórmula (I) como producto.
- 15.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se forma un producto en el cual R^4 es un grupo bencilo y a continuación se hidrogena dicho producto para separar el grupo bencilo y formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^4 es hidrógeno.
- 20.

3.- Procedimiento para preparar derivados de propanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

MM

405544

- 25 -



Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, - 4 AGO. 1972

PFIZER CORPORATION.

J. GOMEZ ACEBO Y MADET
Firmado: L. Goeta Ferrández