

407663

16 OCT 1972



P. 52.079.-

Int. Cl.: C07C; A61K	AEK 207-2 Spa Div. I
----------------------	----------------------

407663

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET HÄSSLE

entidad sueca

establecida en Kärragatan 5, S-431 33 Mölndal, Suecia

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS FENOXIHIDROXIPROPIL-AMINAS" (Clase Internacional C07c)

11-10-72

- 1 -

407663



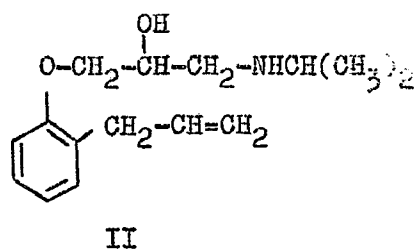
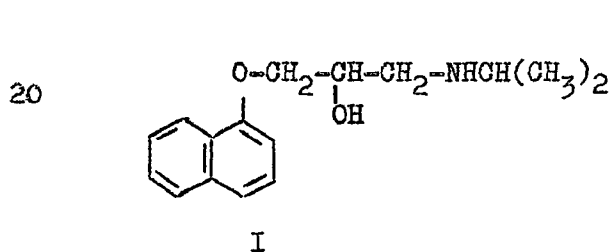
La presente invención se refiere a la preparación de nuevas fenoxihidropropilaminas, más en particular fenoxihidropropilaminas p-alcoxialcoxi-sustituídas, así como a la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen tales fenoxihidropropilaminas p-alcoxialcoxi-sustituídas.

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

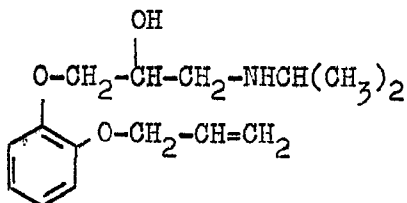
Aún otro objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos que pueden ser formulados en preparaciones farmacológicas, en dosis unitarias.

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

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



25



III

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

5

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

15

20

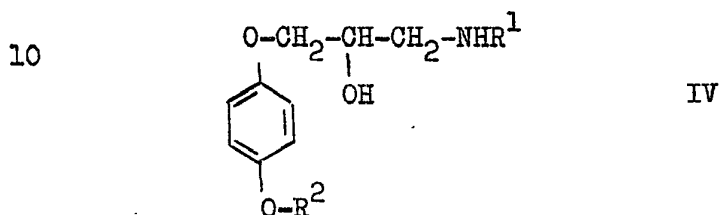
25 la adrenalina en pacientes no tratados.

407 663



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

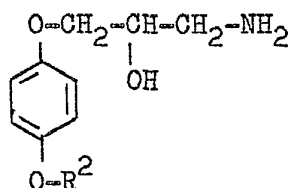
5 Estos y otros objetos relacionados se consiguen proporcionando nuevos derivados de fenoxihidropropilamina p-alcoxialcoxi-sustituída, caracterizados por la fórmula:



15 donde R^1 representa isopropilo o terc-butilo, y R^2 se elige del grupo que consta de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas.

20 Dado que los nuevos compuestos antes descritos contienen un átomo de carbono asimétrico, existen en formas ópticamente activas que pueden ser resueltas en sus antípodas ópticos por técnicas bien conocidas, empleando ácidos ópticamente activos tales como ácido tartárico, ácido canfor-10
 25 -sulfónico y ácido dibenzoiltartárico, y similares.

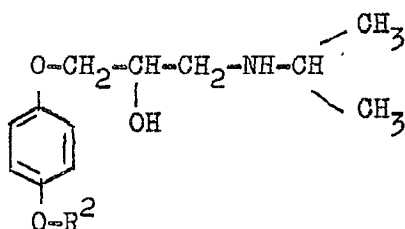
407663



5

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

10

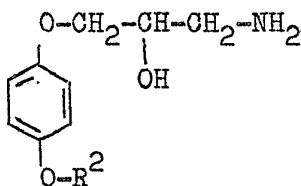


15

en las cuales fórmulas R^2 tiene el mismo significado que antes;

D) Alcohilando un compuesto de fórmula:

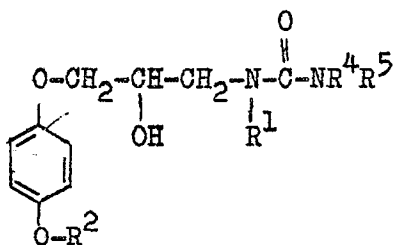
20



25

407663

16

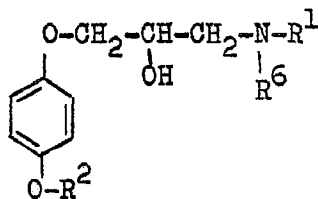


5

hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y R^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, aralcohilo o arilo;

10

H) Hidrólisis o hidrogenólisis de un compuesto de fórmula:

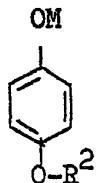


15

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

20

I) Hacer reaccionar un fenolato de fórmula:



25

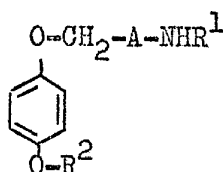
407 663



con un compuesto de fórmula $X-CH_2-NHR^1$, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 , R^2 y X tienen el mismo significado que antes, y M es un catión, preferiblemente un átomo de metal alcalino;

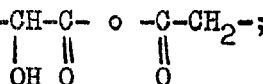
5

J) Reducir un compuesto de fórmula:



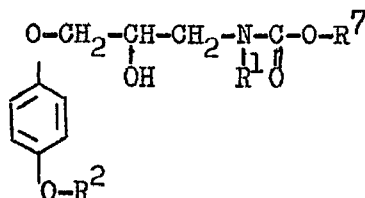
10

preferiblemente mediante un hidruro complejo de metal alcalino, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y A representa $-CH-C-$ o $-C-CH_2-$;



15

K) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:



20

hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las
25 cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que an-

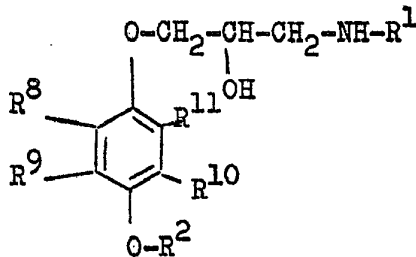
407 663



tes, y R^7 es un grupo alcohol inferior, alcohol o arilo, preferiblemente un grupo fenilo; o

L) Hidrogenar un compuesto de fórmula:

5



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

La anterior reacción A) se efectúa en un disolvente orgánico inerte, de alto punto de ebullición, tal como
20 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, benzonitrilo, aceite de parafina o compuestos aromáticos clorados, o en estado fundido a una temperatura de 150-220°C, preferiblemente 180-200°C.

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

407 663



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

20

Ejemplo 1

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

Se disolvió 1,2-epoxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-
25 -propano (6 g) en alcohol isopropílico (25 ml), y se mezcló

407663



con isopropilamina (6 ml). La mezcla fué tratada a reflujo durante la noche, tras lo cual fué evaporada. La base así obtenida, que cristalizó, fué agitada con algo de éter de petróleo y filtrada. La base fué disuelta en éter, y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter, hasta pH 5, al cual precipitó el clorhidrato. Tras recristalización a partir de metiletilcetona, se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 (4,8 g), que tiene un punto de fusión de 92°C. Peso equivalente: hallado, 320; calculado, 320.

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

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

Ejemplos 2 - 6

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

407 663



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

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

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

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

15 Ejemplo 6. 1-terc-butilamino-3-(p-metoxipropoxifenoxi)-propanol-2; punto de fusión, 128°C. Peso equivalente: hallado, 350; calculado, 348.

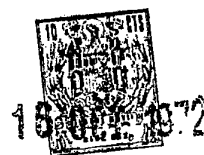
20 En la preparación de los compuestos anteriores se usaron como materiales de partida los siguientes éteres fenilglicidílicos sustituidos en para (en los casos en que no se da el punto de ebullición, el producto crudo no fué destilado, sino empleado directamente):

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

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

25 Eter p-metoxietoxietoxifenilglicidílico; se empleó el producto crudo.

407 663



Eter p-metoxipropoxifenilglicídico; se empleó el producto crudo.

5 Estos éteres fenilglicídicos se prepararon como se indica en el ejemplo 1, a partir de los siguientes fenoles, hasta ahora desconocidos, preparados como se indica en el ejemplo 1 a partir de los correspondientes benciloxibencenos:

p-etoxietoxifenol, p.eb._{0,35} = 130-138°C
p-isopropoxietoxifenol; se empleó el producto crudo
10 p-metoxietoxietoxifenol, p.eb._{0,6} = 150-155°C.
p-metoxipropoxifenol, p.eb._{0,015} = 140-150°C.

Ejemplo 7

Ejemplo que ilustra el método B

15 Se calentaron durante 10 horas en un baño de agua hirviendo 5 g de p-metoxietoxifenol, 100 ml de epíclorhidrina y 0,5 ml de piperidina. Después se evaporó la mezcla a presión reducida, y el residuo fué disuelto en cloroformo, y luego fué sometido a extracción con ácido clorhídrico. La
20 fase de cloroformo fué lavada con agua, secada y evaporada a presión reducida. El residuo, consistente en 3-(p-metoxietoxifenoxi)-1-cloropropanol-2, fué disuelto en 20 ml de alcohol isopropílico al que se añadieron 10 ml de isopropilamina, y la mezcla fué calentada en un autoclave, en un baño de agua
25 con agua hirviendo, durante 10 horas. Después se evaporó la

407663



mezcla, y el residuo fué agitado con una mezcla de NaOH 2N
y éter. La fase etérea fué secada y evaporada a presión redu-
cida. El residuo así obtenido cristalizó a partir de éter
de petróleo, y de esta manera el 1-isopropilamino-3-(p-me-
5 toxi-etoxifenoxi)-propanol-2 obtenido, con un punto de fusión
de 62°C, en forma de base, fué convertido en el clorhidrato
según el ejemplo 1. El punto de fusión del clorhidrato fué
92°C.

10

Ejemplo 8

Ejemplo que ilustra el método C

Una solución de 20 g de éter p-isopropoxietoxifenil-
glicidílico en 200 ml de etanol saturado de amoniaco fué calen-
tada en un autoclave, en un baño de agua con agua hirviendo,
15 durante 4 horas. Después se evaporó la mezcla, y el residuo
fué disuelto en acetato de etilo, tras lo cual se introdujo
en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El clorhidrato
de la amina que cristalizó entonces fué separado por filtra-
ción, y se disolvieron 5 g en 50 ml de metanol y 10 ml de
20 acetona. La solución fué enfriada a 0°C, y se añadieron 5 g
de borohidruro sódico en porciones, durante 1 hora. Se añadie-
ron otros 2,5 ml de acetona y 0,8 g de borohidruro sódico, y
la solución fué mantenida a temperatura ambiente durante 1
hora, tras lo cual se añadieron 150 ml de H₂O. La mezcla
25 fué sometida a extracción con éter, tras lo cual la fase eté-

407663



rea fué secada sobre carbonato potásico y evaporada. El residuo fué transformado en el clorhidrato, disolviendo la base en acetato de etilo e introduciendo HCl gaseoso en la solución. De esta manera se obtuvo el clorhidrato de l-isopropilamino-3-(p-isopropoxietoxifenoxi)-propanol-2. Punto de fusión, 90°C.

Ejemplo 9

Ejemplo que ilustra el método D

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

407663



16 OCT. 1972

por filtración y recristalizado a partir de metiletilcetona. El clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 así obtenido tenía un punto de fusión de 91°C.

5

Ejemplo 10

Ejemplo que ilustra el método E

Una solución de 8 g de 3-(p-metoxietoxifenoxi)-1-cloropropanol-2 (preparada, por ejemplo, según el método B) en 15 ml de dihidropirano, fué mezclada con una pizca de ácido p-toluensulfónico. Esto causó un aumento de temperatura hasta 50°C, y tras haber sido mantenida a esta temperatura durante 30 min, la mezcla fué disuelta en 100 ml de etanol, tras lo cual se añadieron 10 ml de isopropilamina. La mezcla de reacción fué calentada en un autoclave durante 10 horas, en un baño de vapor de agua, y luego fué evaporada. El residuo fué disuelto en acetato de etilo al que se añadió ácido oxálico, y luego fué diluído con éter. El oxalato así cristalizado fué separado y recristalizado a partir de etanol/éter. Se añadieron al oxalato 50 ml de HCl 2N, y la mezcla fué calentada en un baño de agua durante 15 min. Tras enfriar, la mezcla fué alcalinizada por adición de NaOH, y la base fué sometida a extracción con éter. La fase etérea fué seca y evaporada, tras lo cual el residuo fué disuelto en acetato de etilo, seguido por introducción de HCl gaseoso. El precipitado así obtenido fué recristalizado a partir de me-

407 663



tiletilcetona, lo que dió el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2, que tiene un punto de fusión de 90°C.

5

Ejemplo 11

Ejemplo que ilustra el método F

Se disolvieron 5,5 g de 3-isopropil-5-(p-metoxietoxifenoximetil)-oxazolidinona-2 en 60 ml de etanol al que se añadió una solución de 9 g de KOH en 15 ml de H₂O. La mezcla fué tratada a reflujo durante 3 horas. Después se evaporó la mezcla, y el residuo fué disuelto en HCl 2N, y sometido a extracción con éter. La fase acuosa fué alcalinizada con NaOH y sometida a extracción con éter. Tras secar mediante carbonato potásico, se introdujo HCl gaseoso, haciendo que cristalizase el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. El clorhidrato dió, tras recristalización a partir de metiletilcetona, un producto con punto de fusión de 90°C.

110

15

20.

Ejemplo 12

Ejemplo que ilustra los métodos A y G

Se disolvieron 4,5 g de éter p-metoxietoxifenilglicidílico en 50 ml de tetralina a la que se añadieron 5,7 g de N,N'-diisopropilurea y 20 g de hidróxido de litio, tras lo cual la mezcla fué calentada a 200°C durante 3 horas.

.25

407663



Tras enfriar, la mezcla de reacción fué diluída con 50 ml de éter, y agitada con 100 ml de HCl 2N. La fase acuosa fué sometida a extracción, con éter, y después alcalinizada por adición de NaOH, y finalmente fué agitada con éter. La fase etérea fué lavada con agua, secada y evaporada. El residuo fué disuelto en acetato de etilo, y el clorhidrato fué precipitado por adición de una solución de HCl gaseoso en éter. El clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2, con punto de fusión de 89°C, fué obtenido tras recristalización a partir de metiletilcetona.

Ejemplo 13

Ejemplo que ilustra los métodos H e I

Se disolvieron 0,46 g de Na en 50 ml de alcohol, y se añadieron a la solución 3,36 g de p-metoxietoxifenol y 4,8 g de 3-(N-bencil-N-isopropilamino)-1-cloropropanol-2. La mezcla fué calentada en un autoclave en un baño de vapor de agua, durante la noche, y luego fué filtrada y evaporada a sequedad. Se añadieron al residuo 100 ml de HCl 2N, y la mezcla fué sometida a extracción con éter, tras lo cual la fase acuosa fué alcalinizada por adición de NaOH, y después agitada con éter. La fase etérea fué secada y evaporada, y el residuo obtenido fué disuelto en 200 ml de alcohol y neutralizado con HCl concentrado. Se añadieron a esta solución 0,5 g de catalizador de Pd/C, y la mezcla de reacción

407663



5 fué hidrogenada a presión atmosférica hasta que se hubo consumido la cantidad calculada de H_2 . Tras filtrar, la mezcla de reacción fué evaporada a sequedad, y el residuo fué re-
cristalizado después a partir de metiletiletona, dando el
clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-
propanol-2. Punto de fusión, 92°C.

Ejemplo 14

Ejemplo que ilustra el método J

10 Se disolvieron 16,8 g de p-metoxietoxifenol en
una solución de 4,6 g de Na en 100 ml de etanol. Se añadieron
a la solución 12,5 g de ácido 2-hidroxi-3-cloropropiónico, y
la mezcla fué tratada a reflujo durante 3 horas. Después,
la mezcla fué evaporada, y se añadieron al residuo 100 ml
15 de HCl 2N, y después la mezcla resultante fué sometida a ex-
tracción con benceno. La fase de benceno fué agitada con so-
lución de bicarbonato sódico que luego fué acidificada por
adición de HCl, seguida por extracción con benceno. Tras eva-
poración se obtuvo el ácido 2-hidroxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-
20 propiónico, que fué convertido a N-isopropilamina por disolu-
ción del ácido en tetrahidrofurano, seguida por adición de
isopropilamina y dicitclohexildicarbodiimida y calentamiento
de la mezcla de reacción a 40°C durante 5 horas. Tras fil-
trar, se añadieron a la solución 5 g de hidruro de litio
25 aluminio, y la mezcla fué tratada a reflujo durante la noche.

407 663

16 00



Tras trabajar según métodos usuales, se obtuvo 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2, que tras recristalización a partir de éter diisopropílico, dió un producto con punto de fusión de 62°C.

5

Ejemplo 15

Ejemplo que ilustra el método K

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

Ejemplo 16

Ejemplo que ilustra el método L

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

407663



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

15

Ejemplo 17

Resolución de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-prepa-
nol-2.

Se disolvieron en 30 ml de acetato de etilo
2,83 g de la base libre de 3-isopropilamino-3-(p-metoxietoxi-
fenoxi)-propanol-2 y 1,73 g de N-acetil-L-leucina. La frac-
ción así cristalizante tenía, después de tres recrystaliza-
ciones a partir de acetato de etilo, un $[\alpha]_D^{25} = -62,5^{\circ}$
20 (c = 1, H₂O). Punto de fusión, 125°C. Esta sal fué conver-
tida en el clorhidrato mediante extracción alcalinizada con
éter, y tratamiento con HCl gaseoso. Punto de fusión 110°C,
25

407 663

16



y $[\alpha]_{365}^{25} = -32^{\circ}$ (c = 1, H₂O). De la misma forma se obtiene el antípoda óptico basado en N-acetil-D-leucina. $[\alpha]_{365}^{25} = +62,5^{\circ}$ (c = 1, H₂O). Punto de fusión, 125°C.

5

Ejemplo 18

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

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

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

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

407663

16 OCT



Ejemplo 19

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

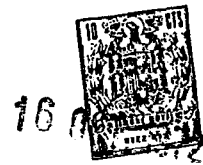
15

Ejemplo 20

Se preparó un granulado a partir de clorhidrato de l-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 (250 g), lactosa (175,9 g) y una solución alcohólica de polivinilpirrolidona (25 g). Tras secar, el granulado fué mezclado con talco (25 g), almidón de patata (40 g) y estearato de magnesio (2,50 g), y comprimido en 10.000 tabletas biconvexas. Estas tabletas fueron revestidas primero con una solución alcohólica de shellac al 10%, y luego con una solución acuosa que contenía sacarosa (45%), goma arábica (5%), gelatina (4%) y colorante (0,2%). Tras las 15 primeras

25

407 663



aplicaciones se usaron talco y polvo de azúcar como polvos para espolvorear. Luego se acabó el revestimiento con un jarabe de azúcar al 66%, y se pulió con una solución de cera de carnauba al 10% en tetracloruro de carbono.

5

Ejemplo 21

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

10

15

Evaluación farmacológica

Se evaluó la actividad intrínseca de los compuestos preparados según los ejemplos 1-6 sobre la velocidad del corazón y el bloqueo de la respuesta vasodilatadora cronotrópica y periférica a la isoprenalina en el gato. Se determinó el bloqueo de la relajación, inducida por isoprenalina, de la tráquea aislada del cobaya. Además se evaluó la DL₅₀ aguda en el ratón. Se usó alprenolol como sustancia de referencia.

20

25

Unos gatos que pesaban de 1,8 a 2,8 kg fueron anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sodio por vía in-

407663



16 OCT. 1972

traperinoteal. Los gatos habían sido tratados previamente con reserpina, 5 mg/kg por vía intramuscular, aproximadamente 18 horas antes del experimento. Antes de empezar el experimento se había efectuado la vagotomía bilateral.

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

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

407 663₁₆



dosis que producían un 50% de bloqueo de las respuestas de isoprenalina fueron evaluadas a partir de los diagramas de representación logarítmica de la dosis frente al tanto por ciento de bloqueo.

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

Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

20

Tabla

Actividad intrínseca sobre la velocidad del corazón en gatos, actividad de bloqueo beta en la velocidad del corazón y resistencia vascular periférica en gatos y en el tono del músculo liso traqueal del cobaya, DL₅₀ tras administración intraperitoneal en ratones.
25

407663



Compues- to según el ejemplo nº.	Gato reserpinizado			Tráquea de cebaya.	Ratón
	Actividad intrínse- ca, % de máx. res- puesta a isoprena- lina de la velo- cidad del corazón	Bloqueo be- ta, veloci- dad del co- razón DE ₅₀ mg/kg	Bloqueo be- ta, resis- tencia vas- cular peri- férica, DE ₅₀ , mg/kg	Bloqueo beta DE ₅₀ , µg/ml	DL ₅₀ intra- peritoneal, mg/kg.
Alprenolol	20	0,1	> 0,05	0,03	100
1	30	0,2	16	4,0	275
2	28	0,15	40	4,0	225
3	20	0,3	15	3,0	175
4	18	0,7	>20	>10	400
5	25	0,3	2	8,0	160
6	10	0,6	10	2,0	120

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

407 663



sustancias de ensayo fueron de 70 a 250 veces menos activas que el alprenolol.

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

10 La moderada actividad estimuladora beta intrínseca de las sustancias disminuirá el riesgo de producir fallo cardíaco.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suecia el 21 de Mayo de 1.969, bajo el número 7153/69, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

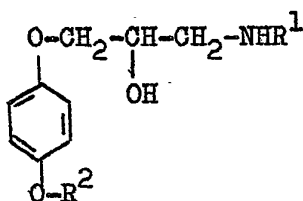
1.- Procedimiento para preparar nuevas fenoxihidroxi-propilaminas de fórmula:

mg

407663



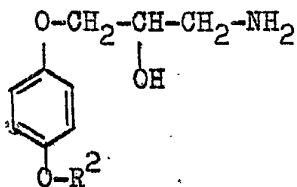
5



IV

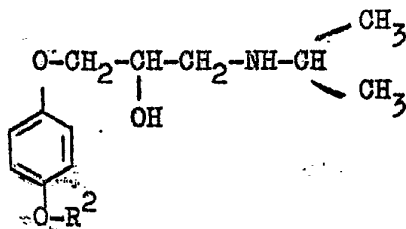
donde R^1 representa isopropilo y R^2 se elige del grupo que
 consta de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y sus sales de adición
 10 de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, el cual pro-
 cedimiento comprende alcoholar un compuesto de fórmula:

15



con reducción, mediante hidrógeno y acetona, hasta la forma-
 ción de un compuesto de fórmula

20



25

amc

11-10-72

-30-

407663



en las cuales fórmulas R^2 tiene el mismo significado que antes, y, cuando se requiere una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, hacer reaccionar el compuesto así formado con el ácido apropiado.

5 2.- Procedimiento para preparar nuevas fenoxihidroxi-
xipropilaminas.

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

10 Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas
a máquina por una sola cara.

16 067. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Zaldívar
Por Poder

onE