

407 664

16 00



407 664

P.- 52.080

AEK 207-3 Spa
Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C; A61K

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 FENOXIHIDROXI
PROPILAMINAS"

(Clase Internacional C07c)

407 664



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

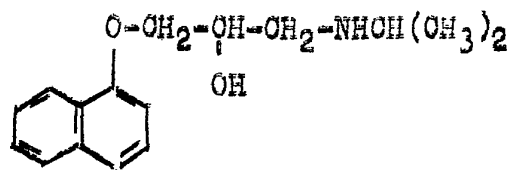
El principal objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos de fenoxihidroxi-propilamina p-alcoxialcoxi-sustituída, que tienen propiedades farmacológicas valiosas.

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

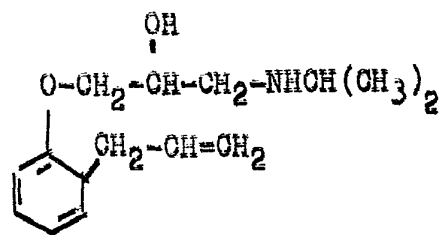
Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos que pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades cardíacas.

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

20



I



II

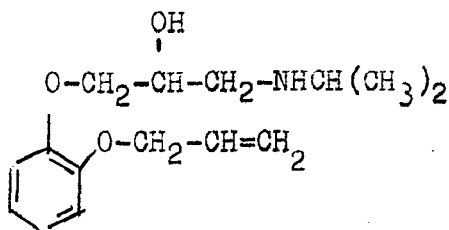
25

11.10.72

407664



16



III

5

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

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

25

11.10.72

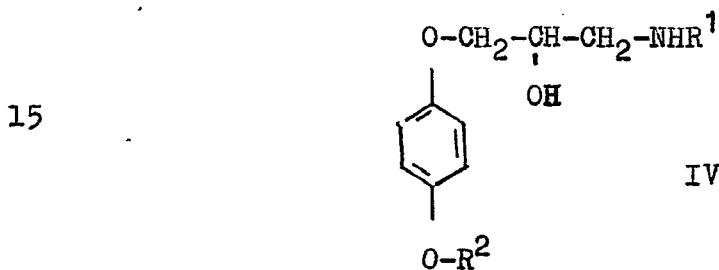
407 664



efecto equilibrado presor-depresor que tiene la adrenaliza en pacientes no tratados.

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

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



20 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.

25 Dado que los nuevos compuestos antes descri

407 664

16 00



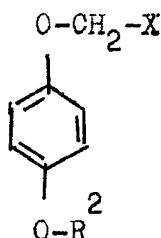
tos contienen un átomo de carbono asimétrico, existen en formas ópticamente activas que pueden ser resueltas en sus antípodas ópticos por técnicas bien conocidas, empleando ácidos ópticamente activos tales como

5 ácido tartárico, ácido canfor-10-sulfónico y ácido dibenzoíltartárico, y similares.

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

A) Haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

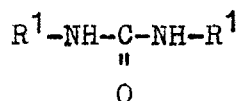
10 mula:



V

15

con un compuesto de fórmula:



20

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 X representa $-\text{CH} - \text{CH}_2$ o $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{-Hal}$,

donde Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro;

25

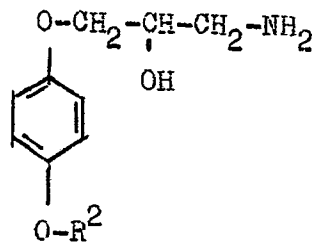
407 664



B) Haciendo reaccionar un compuesto de la anterior fórmula V con una amina de fórmula H_2N-R^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;

5

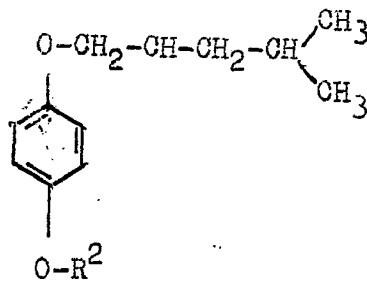
C) alcoholando un compuesto de fórmula:



10

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

15



20

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

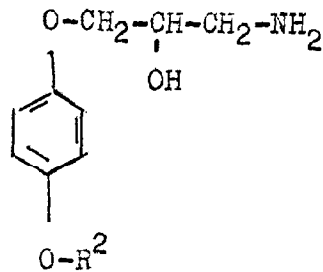
D) Alcoholando un compuesto de fórmula:

25

11.10.72

407 664

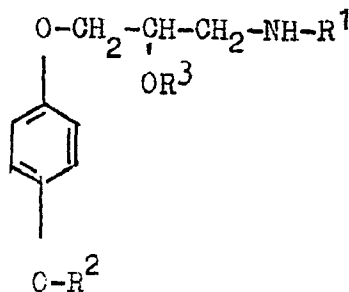
16 00



5

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

10 E) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:

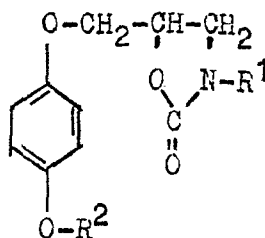


15

hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R¹ y R² tienen el mismo significado que antes, y R³ es un grupo que puede ser escindiendo hidrolíticamente, preferiblemente un grupo acilo o tetrahidropiraniilo;

20

F) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:



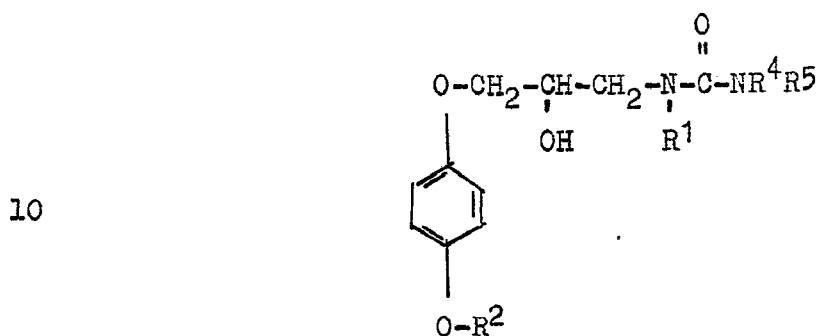
25

11.10.72



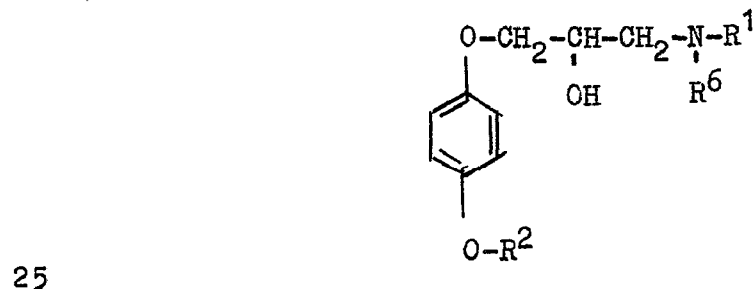
mediante álcali fuerte o ácidos fuertes, hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes;

5 G) Hidrólisis o pirólisis 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^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, aralcohilo o arilo;

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



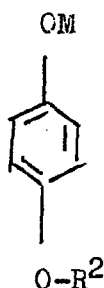
407 664

16 0



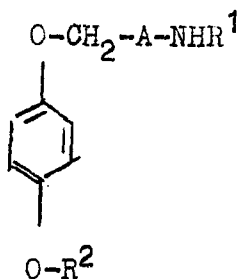
hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y R^6 es un grupo protector tal como un grupo bencilo, acetilo o carbobenzoxi.

5 I) Hacer reaccionar un fenolato de fórmula:



15 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;

J) Reducir un compuesto de fórmula:



25

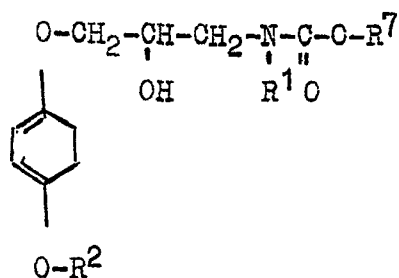
11.10.72



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

5

K) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:

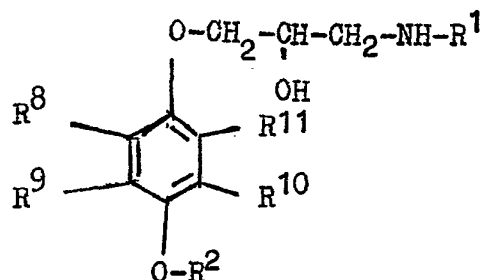


10

hasta la formación de un compuesto de fórmula IV, en
las cuales fórmulas R^1 y R^2 tienen el mismo significa
do que antes, y R^7 es un grupo alcoholo inferior, aral-
coholo o arilo, preferiblemente un grupo fenilo; o

15

L) Hidrogenar un compuesto de fórmula:



20

25

407 664



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
5 halógeno, hasta la formación de un compuesto de fórmula
la IV, y, cuando se requiera una sal de adición de
ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, hacer
reaccionar el compuesto así formado con el ácido apro-
piado.

10 La anterior reacción A) se efectúa en un di-
solvente orgánico inerte, de alto punto de ebullición,
tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, decahidronafta-
leno, benzonitrilo, aceite de parafina o compuestos
aromáticos clorados, o en estado fundido a una tempe-
15 ratura de 150-220°C, preferiblemente 180-200°C.

En la práctica clínica, los compuestos de
la presente invención serán administrados normalmente
por vía oral, rectal o por inyección, en forma de pre-
paraciones farmacéuticas que comprenden el ingredien-
20 te activo, ya sea como base libre o como sal de adi-
ción de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica,
por ejemplo el clorhidrato, lactato, acetato, sulfama-
to y similares, en asociación con un vehículo farma-
céuticamente aceptable. Por tanto, los términos rela-
25 tivos a los nuevos compuestos de la invención, ya sea

407 664

16 0



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, semi-sólido 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.

15

Ejemplo 1

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

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

407664



5 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:

10 Se hidrogenó p-benciloximetoxibenceno, 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

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

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

25 Ejemplo 3. 1-isopropilamino-3-(p-isopropoxietoxifenoxi)-propanol-2; punto de fusión, 90°C. Peso

407664



equivalente: hallado, 348; calculado, 348.

Ejemplo 4. 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxi-
fenoxi)-propanol-2-; aceite de índice de refracción
 $n_D^{25} = 1,518$; peso equivalente: hallado, 375; calculado;
5 378.

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

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

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

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

Eter p-isopropoxietoxifenilglicídílico, p.eb. 0,35
20 = 142-152°C.

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

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

25 Estos éteres fenilglicídílicos se prepararon

407664



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:

5 p-etoxietoxifenol, p.eb._{0,35} = 130-138°C.
p-isopropoxietoxifenol; se empleó el producto cruto.

p-metoxietoxietoxifenol, p.eb._{0,6} = 150-155°C.

10 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 epiclorhidrina y 0,5 ml de piperidina. Después se evaporó la mezcla a presión reducida, y el residuo fue
20 disuelto en cloroformo, y luego fué sometido a extracción con ácido clorhídrico. La fase de cloroformo fue lavada con agua, secada y evaporada a presión reducida. El residuo, consistente en 3-(p-metoxietoxifenoxi)-1-cloropropanol-2, fue disuelto en 20 ml de alcohol isopropílico al que se añadieron 10 ml de isopropilamina,
25

407664



y la mezcla fue calentada en un autoclave, en un baño de agua con agua hirviendo, durante 10 horas. Después se evaporó la mezcla, y el residuo fue agitado con una mezcla de NaOH 2N y éter. La fase etérea fue se-
5 cada y evaporada a presión reducida. El residuo así obtenido cristalizó a partir de éter de petróleo, y de esta manera el 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifeno-
xi)-propanol-2-obtenido, con un punto de fusión de 62°C, en forma de base, fué convertido en el clorhi-
10 drato según el ejemplo 1. El punto de fusión del clorhidrato fué 92°C.

Ejemplo 8

Ejemplo que ilustra el método C

15 Una solución de 20 g de éter p-isopropoxi-
etoxifenilglicidílico en 200 ml de etanol saturado de amoniaco fue calentada en un autoclave, en un baño de agua con agua hirviendo, durante 4 horas. Después se
evaporó la mezcla, y el residuo fue disuelto en aceta-
20 to de etilo, tras lo cual se introdujo en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El clorhidrato de la amina que cristalizó entonces fue separado por filtración, y se disolvieron 5 g en 50 ml de metanol y 10 ml de acetona. La solución fue enfriada a 0°C, y se añadie-
25 ron 5 g de borohidruro sódico en porciones, durante 1

407 664

16



hora. Se añadieron otros 2,5 ml de acetona y 0,8 g de borohidruro sódico, y la solución fue mantenida a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se añadieron 150 ml de H₂O. La mezcla fue sometida a extracción con éter, tras lo cual la fase etérea fue secada sobre carbonato potásico y evaporada. El residuo fue transformado en el clorhidrato, disolviendo la base en acetato de etilo e introduciendo HCl gaseoso en la solución. De esta manera se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-isopropoxietoxifenoxi)-propanol-2. Punto de fusión, 90°C.

Ejemplo 9

Ejemplo que ilustra el método D

Una solución de 10 g de éter p-metoxietoxifenilglicidílico en 100 ml de etanol fue saturada con amoniaco, tras lo cual la mezcla fue calentada en un baño de agua que contenía agua hirviendo, durante 4 horas. Después se evaporó la mezcla de reacción, y el residuo fue 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 fue calentada en un autocla-

407664



ve a 120°C durante 10 horas, tras lo cual el etanol fue
eliminado por evaporación. Se añadieron al residuo
100 ml de HCl 2N y 100 ml de éter. La fase etérea fue
separada y alcalinizada con NaOH 2N, y sometida luego
5 a extracción con acetato de etilo. La fase de acetato
de etilo fue secada mediante carbonato potásico, tras
lo cual se introdujo HCl gaseoso. Esto causó la crista-
lización del clorhidrato, que fue separado por filtra-
ción y recristalizado a partir de metiletilcetona. El
10 clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifeno-
xi)-propanol-2 así obtenido tenía un punto de fusión
de 91°C.

Ejemplo 10

Ejemplo que ilustra el método E

15 Una solución de 8 g de 3-(p-metoxietoxifeno-
xi)-1-cloropropanol-2 (preparada, por ejemplo, según
el método B) en 15 ml de dihidropirano, fue mezclada
con una pizca de ácido p-toluensulfónico. Esto causó
20 un aumento de temperatura hasta 50°C, y tras haber si-
do mantenida a esta temperatura durante 30 min, la mez-
cla fue disuelta en 100 ml de etanol, tras lo cual se
añadieron 10 ml de isopropilamina. La mezcla de reac-
ción fue calentada en un autoclave durante 10 horas,
25 en un baño de vapor de agua, y luego fue evaporada. El

407664



residuo fue disuelto en acetato de etilo al que se añadió ácido oxálico, y luego fue diluído con éter. El oxalato así cristalizado fue separado y recristalizado a partir de etanol/éter. Se añadieron al oxalato
5 50 ml de HCl 2N, y la mezcla fue calentada en un baño de agua durante 15 min. Tras enfriar, la mezcla fue alcalinizada por adición de NaOH, y la base fue sometida a extracción con éter. La fase etérea fue secada y evaporada, tras lo cual el residuo fue disuelto en acetato de etilo, seguido por introducción de HCl gaseoso.
10 El precipitado así obtenido fue recristalizado a partir de metiletilcetona, lo que dió el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2, que tiene un punto de fusión de 90°C.

15

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 fue tratada a reflujo durante 3 horas. Después se evaporó la mezcla, y el residuo fue disuelto en HCl 2N, y sometido a extracción con éter. La fase acuosa fue alcalinizada con NaOH y sometida a
20 extracción con éter. Tras secar mediante carbonato po-

407 664



tásico, se introdujo HCl gaseoso, haciendo que cristalizase el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. El clorhidrato dió, tras recristalización a partir de metiletilcetona, un producto con punto de fusión de 90°C.

Ejemplo 12

Ejemplo que ilustra los métodos A y C

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

25
11.10.72

407 664



16

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

Ejemplo 14

Ejemplo que ilustra el método J

Se disolvieron 16,8 g de p-metoxietoxifenol

407 664



en una solución de 1,6 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 fue tratada a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla fue evaporada, y se añadieron al residuo 100 ml de HCl 2N, y después la mezcla resultante fue sometida a extracción con benceno. La fase de benceno fue agitada con solución de bicarbonato sódico que luego fue acidificada por adición de HCl, seguida por extracción con benceno. Tras evaporación se obtuvo el ácido 2-hidroxi-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propiónico, que fue convertido a N-isopropilamina por disolución 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 filtrar, se añadieron a la solución 5 g de hidruro de litio aluminio, y la mezcla fue tratada a reflujo durante la noche. Tras trabajar según métodos usuales, se obtuvo 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 que, tras recristalización a partir de éter diisopropílico, dió un producto con punto de fusión de 62°C.

Ejemplo 15

Ejemplo que ilustra el método K

A 5 g de éster etílico del ácido N-isopropil-

407 664



N-[3-(p-metoxietoxifenoxi)-2-hidroxi]propil-7-carbámico se añadieron 25 ml de HCl 2N, y la mezcla fué calentada en un baño de agua durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla fue sometida a extracción con eter, y la fase acuosa fue alcalinizada por adición de NaOH, seguida por extracción con éter. Tras secar y evaporar, y recristalizar a partir de éter de petróleo, se obtuvo 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. Punto de fusión, 62°C.

10

Ejemplo 16

Ejemplo que ilustra el método I

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 fue agitada con agua, secada y evaporada, tras lo cual se obtuvo un residuo consistente en bromo-p-metoxietoxifenol. Esta sustancia fue hecha reaccionar con clorhidrina, hasta la formación de la clorhidrina correspondiente, y luego fue hecha reaccionar con isopropilamina según el ejemplo 7, que ilustra el método B, lo cual dió 1-isopropilamino-3-(bromo-p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2. Esta sustancia fue convertida en el clorhidrato y disuelta en 200

407664



ml de etanol, y luego fue hidrogenada en presencia de catalizador de Pd/C, a presión atmosférica. Cuando se hubo consumido la cantidad calculada de H₂, la mezcla de reacción fue filtrada y evaporada. El residuo fue
 5 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.

10

Ejemplo 17

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

Se disolvieron en 30 ml de acetato de etilo
 15 2,83 g de la base libre de 3-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 y 1,73 g de -acetil-L-leucina. La fracción así cristalizante tenía, después de tres recrystalizaciones a partir de acetato de etilo, un $[\alpha]_{365}^{25} = -62,5^{\circ}$ (c = 1, H₂O). Punto de fusión,
 20 125°C. Esta sal fue convertida en el clorhidrato mediante extracción alcalinizada con éter, y tratamiento con HCl gaseoso. Punto de fusión 110°C, y $[\alpha]_{365}^{25} = -32^{\circ}$ (c = 1, H₂O). De la misma forma se obtiene el antípoda óptico basado en N-acetil-D-leucina. $[\alpha]_{365}^{25} =$
 25 +62,5° (c = 1, H₂O). Punto de fusión, 125°C.

11.10.72

407 664

16 OCT 1972



Ejemplo 18

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

5	1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 HCl	2,0 g
	Sacarina	0,6 g
	Azúcar	30,0 g
	Glicerina	5,0 g
10	Agente aromatizante	0,1 g
	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.

Ejemplo 19

Se mezcló clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-etoxietoxifenoxi)-propanol-2 (250 g) con lactosa (175,8 g), almidón de patata (169,7 g) y sílice coloi-

407 664 16



72

dal (32 g). La mezcla fue 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 fue comprimida en tabletas (10.000 que contenían 25 mg de sustancia activa, y que eran adecuadas para ser usadas como tabletas. Las tabletas fueron marcadas con líneas de rotura marrones, para permitir la administración de una dosis distinta de 25 mg o sus múltiplos.

Ejemplo 20

Se preparó un granulado a partir de clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(p-metoxietoxifenoxi)-propanol-2 (250 g), lactosa (175,9 g) y una solución alcohólica de polivinilpirrolidona (25 g). Tras secar, el granulado fue 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 arábiga (5%), gelatina (4%) y colorante (0,2%). Tras las 15 primeras aplicaciones se usaron talco y polvo de azúcar como polvos para espolvorear. Luego se acabó el revestimiento con un jarabe de azúcar al 66%, y se pulió con una

407 664



solución de cera de carnauba al 10% en tetracloruro de carbono.

Ejemplo 21

5 Se disolvieron clorhidrato de l-isopropilami-
no-3-(p-etoxietoxifenoxi)-propanol-2 (1 g), cloruro
sódico (0,8 g) y ácido ascórbido (0,1 g) en el agua
destilada suficiente para dar 100 ml de solución. Es-
ta solución, cada ml de la cual contenía 10 mg de sus-
tancia activa, fue usada para llenar ampollas que fue-
10 ron esterilizadas por calentamiento durante 20 min a
120°C.

Evaluación farmacológica

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

25 Unos gatos que pesaban de 1,8 a 2,8 kg fue-
ron anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sodio

407 664

16



por via intraperitoneal. Los gatos habían sido trata-
dos previamente con reserpina, 5 mg/kg por via intra-
muscular, aproximadamente 18 horas antes del experimen-
to. Antes de empezar el experimento se había efectuado
5 la vagotomía bilateral.

La velocidad del corazón se registró en un
cardiotacómetro Offner accionado por el EKG. La pre-
sión sanguínea intraarterial media fue registrada de
la arteria carótida con un transductor de extensíme-
10 tro. Una arteria femoral fue abierta en la región in-
guinal, y se hizo en la pierna una perfusión de sangre
suministrada por una bomba Sigma de motor, a veloci-
dad constante.

La presión de perfusión en la pierna fue re-
15 gistrada mediante un transductor de extensímetro conec-
tado al catéter, distal respecto a la bomba. La zarpa
fue excluída de la circulación, mediante una ligadu-
ra prieta alrededor del muslo. La insoprenalina inyec-
tada intravenosamente aumentó la velocidad del corazón
20 y redujo la presión de perfusión femoral. Se determinó
una dosis de isoprenalina que daba un 70-80% de la má-
xima respuesta cronotrópica. Esta dosis (usualmente
0,1 μ g/kg) fue repetida luego a intervalos de 20 min.
Diez minutos antes de cada inyección de isoprenalina,
25 las sustancias ensayadas fueron administradas intrave-

407664



16 JUL 1972

5 nosamente durante 2 min, empezando con una dosis de 0,01 mg/kg y aumentando al cuádruplo cada dosis subsiguiente. Se determinaron los efectos intrínsecos de las sustancias del ensayo sobre la velocidad del corazón. La 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.

10 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 dosis de isoprenalina que daba 60-70% de la relajación máxima. Tras repe15 tidos 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 fue repetido usando dosis en aumento de las sustancias de 20 ensayo, y se determinó la dosis de la sustancia de ensayo que reducía el efecto de la dosis de isoprenalina al 50% del efecto inicial (DE₅₀).

Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

25

407664



1972

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.

Compuesto según el ejemplo nº	Gato reserpinizado			Tráquea de cobaya	
	Actividad intrínseca, % de máx. respuesta a isoprenalina de la velocidad del corazón	Bloqueo beta, velocidad del corazón, DE ₅₀ , mg/kg.	Bloqueo beta, resistencia vascular periférica, DE ₅₀ mg/kg	Bloqueo beta, DE ₅₀ , µg/ml	DL ₅₀ intraperitoneal, 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

25 Todos los agentes tenían una actividad estimuladora beta intrínseca moderada. En lo que respecta al bloqueo receptor beta cardiaco, las sustancias de

11.10.72

407 664

16



ensayo fueron de 1,5 a 7 veces menos activas que el al-
prenolol. La actividad de bloqueo beta vascular peri-
férica de las seis sustancias de ensayo fue de 40 a
800 veces menor que la del alprenolol. En tráquea ais-
5 lada, las sustancias de ensayo fueron de 70 a 250 veces
menos activas que el alprenolol.

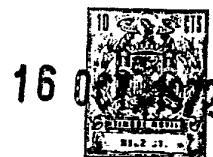
Los resultados muestran que las seis sustan-
cias de ensayo produjeron un bloqueo de los receptores
beta cardiacos relativamente más fuerte que de los re-
10 ceptores de músculos lisos. Debido a su cardioselecti-
vidad, se puede esperar que las sustancias de ensayo
produzcan efectos terapéuticos en las enfermedades
cardiacas, sin producir complicaciones debidas a blo-
queo beta en los bronquios y vasos sanguíneos. La mode-
15 rada actividad estimuladora beta intrínseca de las sus-
tancias disminuirá el riesgo de producir fallo cardia-
co.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Suecia, con fecha 21 de Mayo de 1.969,
20 bajo el Número 7153/69, se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

25

11.10.72

407 664



5

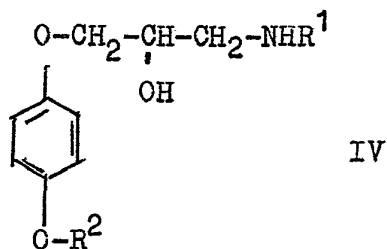
- REIVINDICACIONES -

10

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 fenoxihidropropilaminas de fórmula:

20



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

11.10.72

- 32 -

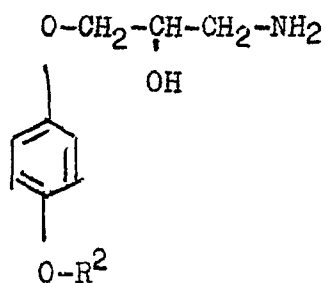
MGE

407 664



-CH₂CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ y -CH₂CH₂CH₂OCH₃,
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables, no tóxicas, el cual procedimiento comprende al-
cohilar un compuesto de fórmula:

5



10

por reacción con un compuesto de fórmula Hal-R¹, has-
ta la formación de un compuesto de fórmula IV, en las
cuales fórmulas R¹ y R² tienen el mismo significado
15 que antes y Hal significa un átomo de halógeno, pre-
feriblemente cloro, y, cuando se requiere una sal de
adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxi-
ca, hacer reaccionar el compuesto así formado con el
ácido apropiado.

20

2.- Procedimiento para preparar nuevas feno-
xihidroxipropilaminas.

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

25

11.10.72

- 33 -

mfc

407 664



Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 16 OCT. 1972

P.A.

Alberto de Ezpeleta
Por Poder


11.10.72/RTA.-

MLC.