

11-4 ABR. 1975

P.- 59.295

Case 1/483 n

Case 1/505

Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C//A 61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

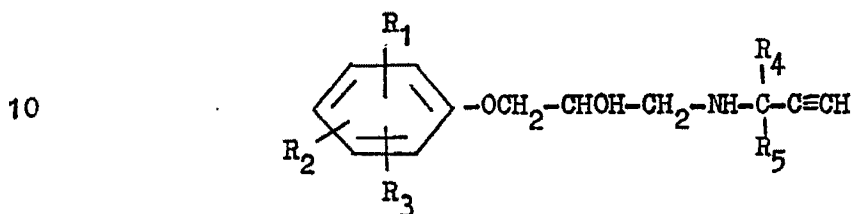
entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALQUINILAMINOPROPANOS"
(Clase Internacional C07c)

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alquinilamino propanos sustituidos, racémicos u ópticamente activos, y sus sales por adición de ácido.

5 Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



En esta fórmula:

15 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alcohol (o dialcohol) inferior-amino, un grupo alcoxi-alcoholo inferior o un grupo alcohol (o dialcohol)-inferior-aminoalcoholo, un radical con la fórmula

20 parcial $-(\text{CH}_2)_x\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{-NH}_2$ o $-(\text{CH}_2)_x\text{-OH}$, significando X cero o un número entero de 1 a 3, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_6$, significando R_6 un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueniloxi o alquiniloxi con 3 a 6 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino ali

25

fático inferior, aralifático o aromático, un radical ci
cloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, el grupo -Q-CO-
-NHR₇R₈, significando Q un enlace simple, un átomo de
5 oxígeno, un grupo NH-, un grupo CH₂- o un grupo CH₂-NH-
y significando R₇ y R₈ hidrógeno, alcoholo inferior, o
conjuntamente con el átomo de N un heterociclo tal como
el radical pirrolidino, piperidino o morfolino o un ra-
dical arilo o ariloxi (preferiblemente fenilo o fenoxi)
eventualmente sustituido con halógeno, alcoholo, alcoxi,
10 un grupo nitro, ciano o carboxilo;

R₂ significa hidrógeno o un átomo de halógeno,
un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
un grupo acilo o un grupo alqueno con 2 a 4 átomos de
carbono, un grupo ciano, amino o nitro, o conjuntamente
15 con R₁ el grupo 3,4-metilendioxi;

R₃ significa un átomo de hidrógeno o un átomo
de halógeno, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi con 1 a
4 átomos de carbono o conjuntamente con R₂ la agrupación
-CH=CH-CH=CH- o -(CH₂)_n - (n = número entero de 3 a 5)
20 con unión de las valencias libres en posición orto entre
sí;

R₄ significa un átomo de hidrógeno o un radical
alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y

R₅ significa un radical alcoholo con 1 a 3 áto-
25 mos de carbono o conjuntamente con R₄ el grupo -(CH₂)_p-,

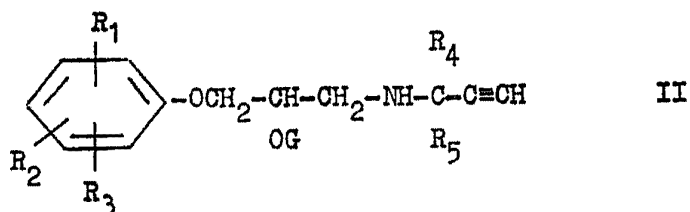
representando p uno de los números enteros 4 a 6.

Cuando R_1 significa un radical acilo alifático inferior, entran en consideración para ello, por ejemplo, los radicales acetilo, propionilo o butirilo o bien isobutirilo. Como radical acilo aralifático, R_1 puede significar por ejemplo el radical fenacetilo que está sustituido por ejemplo en el fenilo con uno o varios átomos de halógeno, grupos alcoholilo, grupos nitro, ciano o carboxilo. En el caso del significado de acilo aromático R_1 puede significar por ejemplo un radical benzoilo sustituido eventualmente una o varias veces con halógeno, alcoholilo inferior, nitro, ciano o carboxilo.

Si R_1 significa un radical aciloxi o acilamino, el radical acilo allí existente puede ser corporeizado asimismo por los grupos acilo especificados individualmente en el párrafo precedente.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

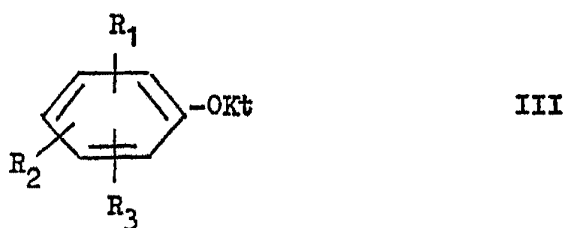
Separación de un grupo protector fácilmente eliminable desde compuestos de la fórmula general II



en la que R_1 hasta R_5 son como se han definido en la fórmula I, y G significa un grupo fácilmente separable por hidrólisis, por ejemplo un grupo acilo o un grupo acetal.

5 Los materiales de partida necesarios para la realización del procedimiento son en parte ya conocidos, por ejemplo pueden ser obtenidos según procedimientos usuales. Así, epóxidos de la fórmula II se pueden preparar fácilmente por reacción de epiclorhidrina con un correspondiente fenol o fenolato de la fórmula

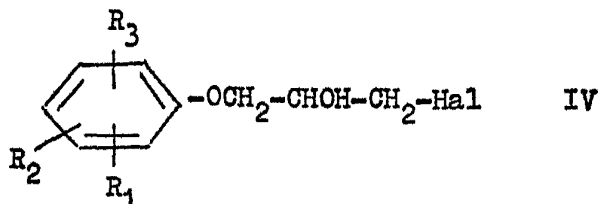
10



15

en la que R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba citados y Kt significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un catión de metal alcalino). Estos epóxidos pueden ser aprovechados a su vez para la preparación de otros materiales de partida, por ejemplo, a partir de ellos pueden prepararse halógenohidrininas de la fórmula IV

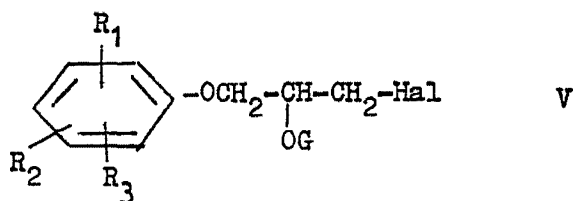
20



25

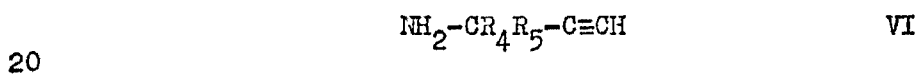
en la que R_1 hasta R_3 tienen los significados antes citados, y Hal significa un átomo de halógeno por reacción de los epóxidos con los correspondientes hidrácidos halogenados.

5 Compuestos de la fórmula II pueden obtenerse de ello haciendo reaccionar una halógenohidrina de la fórmula IV con un compuesto que forma el grupo protector G (tal como por ejemplo un viniléter o dihidropirano), y haciendo reaccionar a continuación el compuesto obtenido de la
10 fórmula



15

con una amina de la fórmula general VI



en la que R_4 y R_5 tienen los significados antes citados.

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen un átomo de carbono asimétrico en el grupo CHOH, y por lo tanto se presentan tanto en forma de racemato como también en forma de los antípodos ópticos. Estos últimos, apar
25

te de por desdoblamiento de racematos con ácidos auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil (o dipara-toluil)-D-tartárico o ácido D-3-bromocampo-8-sulfónico, también se pueden obtener empleando materiales de partida ópticamente activos.

Los 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alquinil-aminopropanos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico u 8-cloroteofilina.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han manifestado en el ensayo con animales, con cobayas, valiosas propiedades terapéuticas, especialmente β -adrenolíticas y por lo tanto pueden ser empleados por ejemplo para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades de los vasos de la coronaria y para el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. También son terapéuticamente interesantes las propiedades de disminución de la presión sanguínea que poseen los compuestos. Los compuestos, en comparación con bloqueadores de los β -receptores conocidos, por ejemplo el producto comercial 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-3-isopropil-ami

nopropano (propanolol), tienen la ventaja de una toxicidad considerablemente disminuida y de un efecto superior.

5 Se han manifestado como valiosos en este caso en especial los compuestos de la fórmula general I, en los cuales R_4 y R_5 representan en cada caso un grupo metilo, (1-fenoxi-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanoles sustituidos).

10 Entre los significados preferidos para R_1 hay que hacer resaltar en especial los sustituyentes insaturados, tales como alquenido (por ejemplo alilo), alquini-
lo (por ejemplo etinilo, propinilo), alqueniloxi (por ejemplo aliloxi), alquiniloxi (por ejemplo propargiloxi) o ciano, especialmente cuando éstos se encuentran en posición 2 con respecto a la cadena lateral de propanolamina. R_2 puede significar en este caso de modo preferido hidrógeno, y además también alcoholo inferior (por ejemplo metilo) —preferiblemente en posición 5 con respecto a la cadena lateral de propanolamina—, mientras que R_3 significa en general hidrógeno. Un subgrupo preferido adicional es formado por las sustancias de la fórmula general I en las cuales R_1 significa un radical hidroxialcoholo, especialmente el radical hidroximetilo; además un radical amino o acilamino, especialmente acetilamino, pudiendo significar R_2 y R_3 en el primer caso hidrógeno, y en el segundo caso hidrógeno o también halógeno o alcoholo inferior. Compuestos individuales importantes son especialmen-

15
20
25

te el 1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-
-2-propanol y el 1-(2-etinilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-
-3-amino-2)-2-propanol, el 1-(2-alil-fenoxi)-3-(2-metil
butinil-3-amino-2)-2-propanol, además el 1-(3,5-dibromo-
5 -4-aminofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol,
el 1-(2-hidroximetilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-
-2-propanol, el 1-(3-clorofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-
-amino-2)-2-propanol y el 1-(4-acetamidofenoxi)-3-(2-me
tilbutinil-3-amino-2)-2-propanol o sus sales por adición
de ácido fisiológicamente compatibles.

10 La dosis individual de las sustancias de acuer
do con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg, preferi
blemente entre 5 y 100 mg (por vía oral) o entre 1 y 20
mg (por vía parenteral).

15 Las sustancias activas de acuerdo con el inven
to pueden ser llevadas a las formas de administración ga
lénicas usuales, tales como tabletas, grageas, soluciones,
emulsiones, polvos, cápsulas o formas de liberación re
tardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de las
sustancias auxiliares farmacéuticas usuales, así como de
20 los métodos de fabricación usuales. Tabletas adecuadas
pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustan
cias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejem
plo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de
calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes,
25 tales como fécula de maíz o ácido alginico, agentes aglu
tinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubrican

tes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

5 Las tabletas pueden constar también de varias capas. De modo correspondiente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos producidos de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo, también la envolvente de grageas puede consistir en varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba citadas para el caso de las tabletas.

10

15

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden con tener adicionalmente también un agente edulcorante, tal co mo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica,

20

25

agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

5 Soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como complexonas, y cargando en frascos para inyección o ampollas.

10 Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando dentro de cápsulas de gelatina.

15 Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando las sustancias activas o las combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas tales como, por ejemplo, agentes dilatadores de la coronaria, simpaticomiméticos, cardiolglicósidos o tranquilizantes.

25 Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-
-amino-2)-2-propanol

5 A 6,42 g (0,025 moles) de 1-(2-aliloxifenoxi)-
-3-bromo-2-propanol y una cantidad catalítica de ácido
para-toluensulfónico se añaden gota a gota lentamente, a
20 hasta 25°C, 2,4 g (0,025 moles) de tetrahidropirano.
Después de ello se calienta a 40°C durante 30 minutos, se
disuelve en 40 ml de benceno y se añaden 5 g (0,06 moles)
10 de 2-metilbutin-3-amino-2. La mezcla es calentada a re-
flujo durante 2 horas, luego el disolvente es separado
por destilación y el residuo es calentado a 80°C durante
15 minutos con ácido clorhídrico diluido. Después de en-
friamiento se extrae con éter y se alcaliniza la fase
acuosa con NaOH. Las porciones básicas que precipitan son
15 recogidas en éter, la fase orgánica es secada con MgSO₄,
y tras filtración el éter es separado por destilación. El
residuo es disuelto en un poco de etanol, se añade HCl
etéreo y el clorhidrato cristalino se recristaliza toda-
20 vía dos veces más.

P. de f.: 99-102°C.

De modo análogo al Ejemplo anterior se prepara-
ron los siguientes compuestos de la fórmula I separando
un grupo protector G desde compuestos de la fórmula gene
25 ral II

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. de la sal de HCl, caso que no se indique otra cosa
5	2-CN	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	170-171º
	3-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	143-145º
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	112-113º
	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	128-129º
10	2,3-CH=CH-CH=Cl-		H	CH ₃	CH ₃	159-161º
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	100-103º
	3-CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -		159-160º
	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-(CH ₂) ₅ -		120-22º
	2-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	138-139º
15	4-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	194-196º
	4-NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	183-184º
	4-CH ₃ OH	H	H	CH ₃	CH ₃	108-110º (Base)
	2-OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	161-163º
20	4-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	127-129º
	3,4-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃	CH ₃	139-140º
	4-tert.C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	CH ₃	146-147º
	2-isoC ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	157-158º
	2-C≡CH	H	H	CH ₃	CH ₃	165-167º
	4-NH-CO-NHCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	107-109º (base)
25	4-O-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	125-127º

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. de la sal de HCl, caso que no se indique otra cosa
	4-NH-CO-NHC ₂ H ₅	2-CN	H	CH ₃	CH ₃	161-164 ^o (Base)
	4-NH-CO-NHCH ₃	2-CN	H	CH ₃	CH ₃	155-157 ^o (Base)
5	4-NH-CO-NHC ₃ H ₇	2-CN	H	CH ₃	CH ₃	127-130 ^o (Base)
	4-CH ₂ CO-NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	107-110 ^o (Base)
	3-(C ₂ H ₅)N-	H	H	CH ₃	CH ₃	134-137 ^o (diclorhidrato)
10	4-COOH	H	H	CH ₃	CH ₃	159-162 ^o
	4-NH-COCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	137-138 ^o (Base)
	2-CH ₂ OH	H	H	CH ₃	CH ₃	150-152 ^o (Oxalato)
	2-C ₆ H ₁₁	H	H	CH ₃	CH ₃	150-152 ^o
15	2-Cl	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	170-171 ^o
	3-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	142-144 ^o
	2-CONH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	230-233 ^o
	2-CN	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	176-177 ^o
	3-Br	4-NH ₂	5-Br	CH ₃	CH ₃	183-185 ^o (Diclorhidrato)
20	2-C≡C-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	164-166 ^o
	3,4-O-(CH ₂)-O-		H	CH ₃	CH ₃	175-176 ^o
	4-CO-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	149-151 ^o
	4-OH	H	H	CH ₃	CH ₃	136-137,5 ^o (Base)
25	2-C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	157-158 ^o
	2-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	150-151 ^o

5

10

15

20

25

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	p. de f. sal de HCl
4-NH-COC ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	129-130° (Base)
4-NH-COC ₃ H ₇	6-COCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	175-177°
2-COCH ₃	4-NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	118-119° (Base)
2-C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	140-141°
2-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	149-151°
4-NH-CO-C ₃ H ₇	6-CN	H	CH ₃	CH ₃	137-138° (Base)
2-CN	4-NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	56- 59° (Base)
	2,3				
H	CH=CH-CH=CH-		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	195-196°
2-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	139-141°
2-alilo	H	H	CH ₃	CH ₃	144-146°
2- CN	H	H	CH ₃	CH ₃	169-171°
2- CN	H	H	-(CH ₂) ₅	-	176-177°
4-NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	122-123° (Base)

Ejemplos de formulación.

1.- Tabletas

	Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol	40,0 mg
	Fécula de maíz	164,0 mg
5	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/>
		445,0 mg

10 Preparación: Los componentes individuales son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de modo usual. El granulado es comprimido para formar tabletas de 445 mg de peso, cada una de las cuales contiene 40 mg de sustancia activa.

15 En lugar de la sustancia activa citada en este Ejemplo se pueden utilizar en igual cantidad también las sustancias clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-3-(1-etinil ciclohexilamino)-2-propanol y clorhidrato de 1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol.

2.- Cápsulas de gelatina.

20 El contenido de las cápsulas se compone del siguiente modo:

	Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-3-(2-metilbutil-3-amino-2)-2-propano	25,0 mg
	Fécula de maíz	175,0 mg
		<hr/>
25		200,0 mg

Preparación: Los componentes del contenido de la cápsula son mezclados intensamente y porciones de 200 mg de la mezcla son cargadas en cápsulas de gelatina de tamaño apropiado. Cada cápsula contiene 25 mg de la sustancia activa.

5

3.- Solución para inyección.

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-3-(2-metil-butinil-3-amino-2)-2-propanol	2,5 partes
Sal sódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	0,2 partes
Agua destilada	hasta 100,0 partes

10

Preparación: La sustancia activa y la sal de EDTA son disueltas en suficiente cantidad de agua y se completa con agua hasta el volumen deseado. La solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas y es cargada en ampollas de 1 cm³ en condiciones asépticas. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

15

En lugar de la sustancia activa citada en este Ejemplo se puede utilizar en igual cantidad también clorhidrato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol o clorhidrato de 1-(2-alilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol o clorhidrato de 1-(2-alilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol.

20

25

4.- Grageas de liberación retardada:

	Clorhidrato de (-)-1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
5	Acetato-ftalato de celulosa (CAP)	40,0 g
		<hr/> 380,0 g

Preparación: La sustancia activa, la CMC y el ácido esteárico son mezclados intensamente y la mezcla es granulada de modo usual, utilizándose una solución de la CAP en 200 ml de una mezcla de etanol/acetato de etilo. El granulado es comprimido luego para formar núcleos de 380 mg, que son revestidos de manera usual con una solución al 5% de polivinilpirrolidona en agua que contiene azúcar. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

5.- Tabletas.

	Clorhidrato de 1- α -naftoxi-3-(3-etilpentinil-4-amino-3)-2-propanol	35,0 g
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimidido/5,4-d/ pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
20	Fécula de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
25		<hr/> 500,0 g

En lugar de la sustancia con efecto β -adrenolítico citada en este Ejemplo pueden utilizarse en igual cantidad también las sustancias clorhidrato de 1-(2-alloxifenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol y
5 clorhidrato de 1-(2-propargiloxifenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol.

Preparación: La sustancia activa es granulada de modo usual después de intenso mezclado a fondo juntamente con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado
10 con el estearato de magnesio y es comprimido para formar 1000 tabletas cada una de 500 mg de peso, cada una de las cuales contiene 35 mg de la primera sustancia activa y
15 75 mg de la segunda sustancia activa.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 28 de Febrero de 1973, bajo el Nº P 23 09 887.5 y el 26 de Enero de 1974, bajo el Nº P 24 03 809.3, se acoge a los beneficios del
20 Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

11.3.75

REIVINDICACIONES

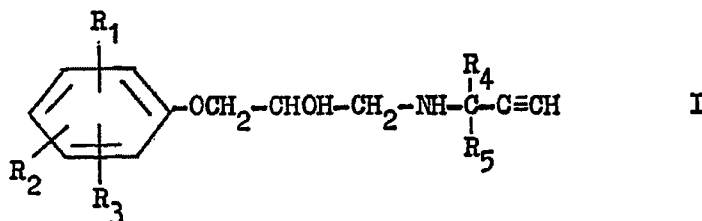
5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alquilaminopropanos sustituidos, racémicos u ópticamente activos de la fórmula general

15



20

en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno o alqueno con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alcohol (o dialcohol)-inferior-amino, un grupo alcoxi-alcohol inferior o un grupo alcohol (o dialcohol)-inferior-amino-alcohol, un radical con la fórmula

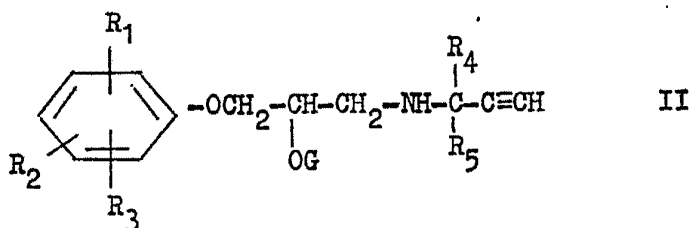
25

parcial $-(CH_2)_x-CN$, $-(CH_2)_x-NH_2$ o $-(CH_2)_x-OH$, significan-

do x cero o un número entero de 1 a 3, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_6$, significando R_6 un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueniiloxi o alquiniiloxi con 3 a 6 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático inferior, aralifático o aromático, un radical cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, el grupo $-\text{Q}-\text{CO}-\text{NHR}_7\text{R}_8$, significando Q un enlace simple, un átomo de oxígeno, un grupo NH, un grupo CH_2 o un grupo $\text{CH}_2-\text{NH}-$ y R_7 así como R_8 significan hidrógeno, alcoholo inferior o conjuntamente con el átomo de N un heterociclo tal como el radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un radical arilo o ariloxi (preferiblemente fenilo o fenoxi) eventualmente sustituido con halógeno, alcoholo, alcoxi, un grupo nitro, ciano o carboxilo; R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo acilo o un grupo alqueniilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, amino o nitro, o conjuntamente con R_1 el grupo 3,4-metiléndioxi; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente con R_2 significa la agrupación $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-(\text{CH}_2)_n$ (n = número entero de 3 a 5) con unión de las valencias libres en posición orto entre sí; R_4 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y R_5 significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de

carbono o conjuntamente con R_4 el grupo $-(CH_2)_p$, representando p uno de los números enteros 4 a 6, y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general

5



10

en la que R_1 hasta R_5 son como se han definido en la fórmula I y G significa un grupo fácilmente separable por hidrólisis, se reemplaza el grupo G por hidrógeno; y en caso deseado los compuestos racémicos de la fórmula general I son transformados, por reacción con ácidos auxiliares apropiados, en sus sales diastereocisómeras, y éstas últimas son desdobladas por cristalización fraccionada.

15

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alkinilaminopropanos.

20

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

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

25

Madrid,
P.A.

- 4 ABR. 1975

Fernando de
Por Poder