

436313

400 1076  
-4 ABR. 1975

P.- 59.297

Case 1/483 n  
Case 1/505  
Div. III

Int. Cl.: C07C // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

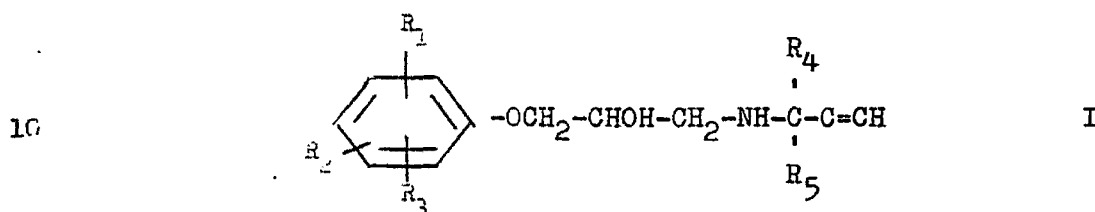
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Ale-  
mana

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 alcohilo 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 alcóxialcoholo inferior o un grupo alcohol (o dial-

20cohol)-inferior aminoalcoholo, un radical con la fórmula parcial  $-(CH_2)_x-CN$ ,  $-(CH_2)_x-NH_2$  o  $-(CH_2)_x-OH$ , significando X cero o un número entero de 1 a 3,  $-COOH$ ,  $-COOR_6$ , significando  $R_6$  un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono,

25 un radical alqueniloxi o alquiniloxi 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  $-Q-CO-NHR_7R_8$ , significando Q un enlace simple, un átomo de oxígeno, un grupo NH-, un grupo  $CH_2-$  o un grupo  $CH_2-NH-$  y significando  $R_7$  y  $R_8$  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 hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo acilo o un grupo alquililo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, amino o nitro, o conjuntamente con  $R_1$  el grupo 3,4-metilendioxi;

$R_3$  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  $R_2$  la agrupación  $-CH=CH-CH=CH-$  p  $-(CH_2)_n$  - (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  $-(CH_2)_p-$

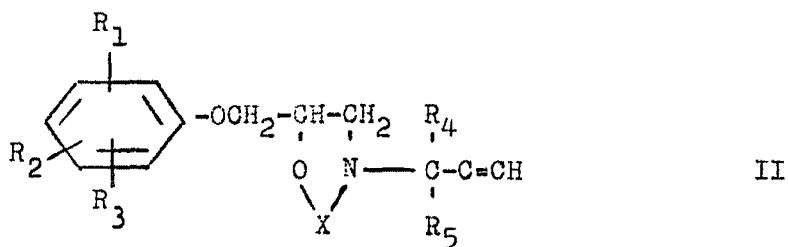
representando p uno de los números enteros 4 a 6.

5 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 alcoholo, 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, alcoholo inferior, nitro, ciano o carboxilo.

10 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.

15 Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

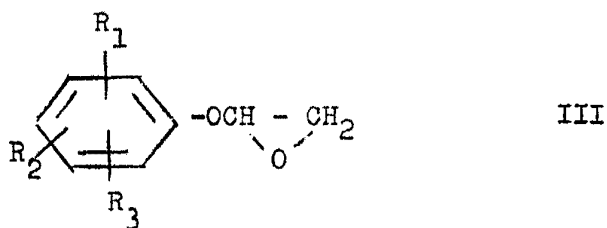
20 Hidrólisis de un derivado de oxazolidina de la fórmula general VI



en la que  $R_1$  hasta  $R_5$  son como se han definido en la fórmula I y X significa un grupo  $-CO-$ ,  $-CH_2-$  o  $-CH-$ alcohilo inferior, por ejemplo con lejía de sosa o lejía de potasa en agua o en una mezcla de alcohol y agua.

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, los epóxidos de la fórmula III

10



15

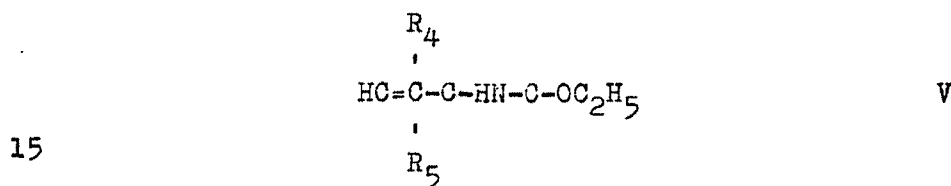
en la que  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados antes citados, se pueden preparar fácilmente por reacción de epiclorhidrina con un correspondiente fenol o fenolato de la fórmula

20



25

en la que  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba cita-  
 dos y  $Kt$  significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un  
 catión de metal alcalino). Los epóxidos pueden ser aprove-  
 chados a su vez para la preparación de otros materiales de  
 5 partida. Las oxazolidinones de la fórmula VII (es decir  
 compuestos en los cuales  $X$  representa  $CO$ ) se pueden prepa-  
 rar, por ejemplo, partiendo de los epóxidos de la fórmula  
 IV, haciendo reaccionar a estos últimos con un uretano  
 (susceptible de ser preparado a partir de éster etílico de  
 10 ácido clorofórmico y una amina de la fórmula II) que posee  
 la fórmula



en que  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen  
 un átomo de carbono asimétrico en el grupo  $CHOH$ , y por lo  
 20 tanto se presentan tanto en forma de racemato como también  
 en forma de los antípodas ópticos. Estos últimos, aparte  
 de por desdoblamiento de racematos, con ácidos auxiliares  
 usuales tales como ácido dibenzoil( o dipara-toluil)-D-  
 tartárico o ácido D-3-bromocamfo-8-sulfónico, también se  
 25 pueden obtener empleando un material de partida ópticamente

activo.

Los 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alquilil-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 terapéuticamente, especialmente  $\beta$ -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 cardíacas, 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  $\beta$ -receptores conocidos, por ejemplo el producto comercial 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-3-isopropil-aminopropano (propranolol), tienen la ventaja de una toxicidad considerablemente disminuida y de un efecto superior.

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).

5                   entre los significados preferidos para  $R_1$  hay que hacer resaltar en especial los sustituyentes insaturados, tales como alquenilo (por ejemplo alilo), alquinilo (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 preferible hidrógeno, y además también alcoholo inferior (por ejemplo metilo) preferiblemente en posición 5 con respecto a la cadena lateral

10 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 especialmente el 1-(2-cianofenoxi)-

15 -3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol y el 1-(2-etinil-fenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol, el 1-(2-

20

25

-alil-fenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol, además el 1-(3,5-dibromo-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-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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

Las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden ser llevadas a las formas de administración galénicas usuales, tales como tabletas, grageas, soluciones, emulsiones, polvos, cápsulas o formas de liberación retardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales, así como de los métodos de fabricación usuales. Tabletadas adecuadas pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lo-

grar un efecto de liberación retardada, tales como carboxi-  
polimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de ce-  
lulosa 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 ta-  
bletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos  
para grageas, por ejemplo colcidón o goma laca, goma ará-  
biga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un  
10 efecto de liberación retardada o para evitar incompatibi-  
lidades, el núcleo puede consistir también en varias capas.  
De igual modo, también la envolvente de grageas puede con-  
sistir en varias capas con el fin de lograr un efecto de  
liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias  
15 auxiliares arriba citadas para el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinacio-  
nes de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden  
contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal  
como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un  
20 agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromá-  
ticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden  
contener además sustancias auxiliares de suspensión o agen-  
tes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica,  
agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación  
25 de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias pro-

tectoras, 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 polietilén-glicol 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, cardiolípicos o tranquilizantes.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

25

Ejemplo

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metilbutin-3-amino-2)-2-propanol.

2,8 g (0,01 moles) de 3-(2-metilbutin-3-il-2)-5-  
5 (2-cianofenoximetil)-oxazolidin-2-ona son calentados a ebullición bajo reflujo durante tres horas en 20 ml de etanol tras añadir 3 g de KOH en 6 ml de H<sub>2</sub>O. Después de separar el disolvente por destilación el residuo es digerido con H<sub>2</sub>O y es extraído con cloroformo. Luego la solución en cloroformo es extraída por agitación con HCl diluido y la fase acuosa separada es alcalinizada con NaOH. La base que precipita es recogida en cloroformo, la fase orgánica es lavada con H<sub>2</sub>O y es secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtración se separa por destilación CHCl<sub>3</sub> y se recristaliza el residuo en  
10 acetato de etilo con adición de éter de petróleo.  
15

Rendimiento: 1,3 g, p. de f. 84-86°C (base).

Punto de fusión mezclado con sustancia idéntica: 83-85°C.

De modo análogo al ejemplo anterior se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula I por desdoblamiento de un compuesto de la fórmula II con constitución  
20 correspondiente.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	P. de f. de la sal deHCl, caso que no se indique otra cosa
2-CN	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	170 - 171º
3-CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	143 - 145º
2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	112 - 113º
2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	128 - 129º
2,3-CH=CH-CH=CH--		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	159 - 161º
2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	100 - 103º
3-CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		159 - 160º
2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		120 - 22º
2-Br	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	138 - 139º
4-CN	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	194 - 196º
4-NO <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	183- 184º
4-CH <sub>2</sub> OH	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	108 - 110º (Base)
2-OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	161 - 163º
4-COOCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	127 - 129º
3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	139 - 140º
4-tert.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	146 - 147º
2-isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	157 - 158º
2-C=CH	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	165 - 167º
4-NH-CO-NHCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	107 - 109º (Base)
4-O-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	125 - 127º
4-NH-CO-NHO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CN	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	161 - 164º (Base)

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

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	P. de f. de la sal de HCl, caso que no se indique otra cosa
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	195 - 196°
2-CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	139 - 141°
2-alilo	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	144 - 146°
2-CN	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	169 - 171°
2-CN	H	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	176 - 177°
4-NH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	122 - 123° (Base)
4-NH-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	129 - 130° (Base)
4-NH-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6-COCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	175 - 177°
2-COCH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	118 - 119° (Base)
2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	140 - 141°
2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	149 - 151°
4-NH-CO-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6-CN	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	137 - 138° (Base)
2-CN	4-NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	56 - 59°

Ejemplos de formulación.

1.- Tabletas.

	Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-3-amino-2)-2-propanol	40,0 mg
5	Fécula de maíz	164,0 mg
	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		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-etinilciclohexilamino)-2-propanol y clorhidrato de 1-(2-ciano-4-clorofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol.

20

2.- Cápsulas de gelatina.

El contenido de las cápsulas se compone del siguiente modo:

	Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol	25,0 mg
25	Fécula de maíz	<u>175,0 mg</u>
		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.

### 3.- Solución para inyección.

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

10	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

15 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 cm<sup>3</sup> en condiciones asépticas. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada  
20 ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

En lugar de la sustancia activa citada en este Ejemplo se puede utilizar en igual cantidad también clorhidrato de 1-(2.hidroxi-metilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol o clorhidrato de 1-(2-alilfenoxi)-3-(2-metil-  
25

butinil-3-amino-2)-2-propanol.

4.- Grageas de liberación retardada:

Núcleo:

5	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
	Acetato-ftalato de celulosa (CAP)	<u>40,0 g</u>
10		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 polivinilpirrolidone en agua que contiene azúcar. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

20 5.- Tabletas.

	Clorhidrato de 1- $\alpha$ -nelftoxi-3-(3-etilpentinil-4-amino-3)-2-propanol	35,0 g
	2,6-bis-(dietenolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d] pirimidina	75,0 g
25	Lactosa	<u>164,0 g</u>
		274,0 g

		274,0 g
	Fécula de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
5	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	<u>10,0 g</u>
		500,0 g

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

15 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 con el  
20 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 75 mg de la segunda sustancia activa.

25 Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 28 de Febrero de 1973,

con el nº P 23 09 887.5, y el 26 de Enero de 1974, con el nº P 24 03 809.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

#### REIVINDICACIONES

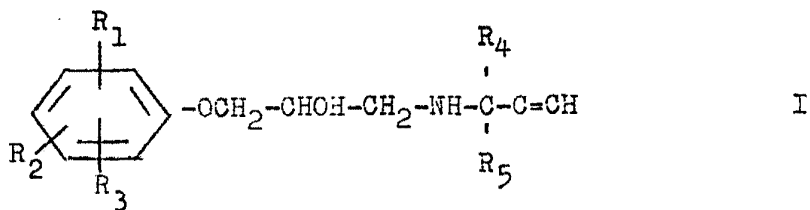
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

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

20



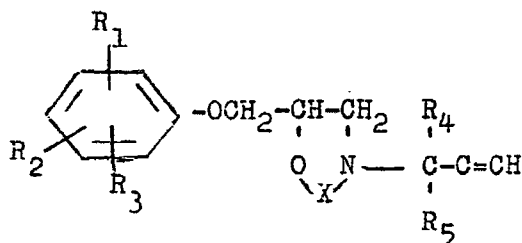
25

10-3-75

-20-

en donde  $R_1$  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 alquenoilo o alquinoilo 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 parcial  $-(CH_2)_x-CN$ ,  $-(CH_2)_x-NH_2$  o  $-(CH_2)_x-OH$ , significando  $x$  cero o un número entero de 1 a 3,  $-COOH$ ,  $-COOR_6$ , significando  $R_6$  un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenoiloxi o alquinoiloxi 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  $-Q-CO-NHR_7R_8$ , significando  $Q$  un enlace simple, un átomo de oxígeno, un grupo  $NH$ , un grupo  $CH_2$  o un grupo  $CH_2-NH-$  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 alquenoilo 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  $-(\text{CH}_2)_p$ , representando  $p$  uno de los números enteros 4 a 6, y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hidroliza un derivado de oxazolidina de la fórmula general



en la que  $R_1$  hasta  $R_5$  son como se han definido en la fórmula I y X significa un grupo  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}-$  alcoholo inferior; y en caso deseado los compuestos racémicos de la fórmula ge-

neral I son transformados, por reacción con ácidos auxilia-  
res apropiados, en sus sales diastereoisómeras, y éstas úl-  
timas son desdobladas por cristalización fraccionada.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de nue-  
vos 1-eriloxi-2-hidroxi-3-alquinilaminopropanos.

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

Esta Memoria consta de ventitres hojas escri-  
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

-4 ABR. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder