

0374

P.- 59.298

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

24 ABR. 1975

CO7C / P6/8

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

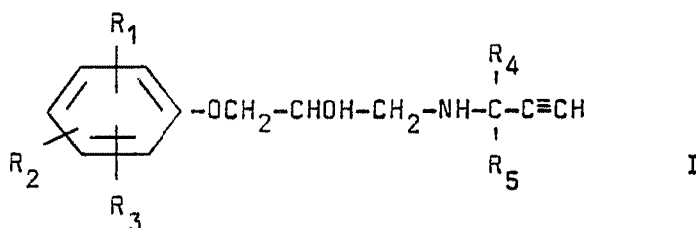
entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALQUINILAMINOPROPANOS"
(Clase Internacional CO7c)

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

5 Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



10

En esta fórmula:

R₁ 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 alcoxialcoholo inferior o un grupo alcohol (o dialcohol)-inferior aminoalcoholo, un radical con la fórmula 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 R₆ 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 alifático inferior, aralifático o

15

20

25

aromático, un radical cicloalcohilo 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, alcohol 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, alcohol, alcoxi, un grupo nitro, ciano o carboxilo;

R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcohol o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo acilo o un grupo alquenilo 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 alcohol o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente con R_2 la agrupación $-CH=CH-CH=CH-$ o $-(CH_2)_n-$ ($n =$ 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 alcohol con 1 a 3 átomos de carbono; y

R_5 significa un radical alcohol 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.

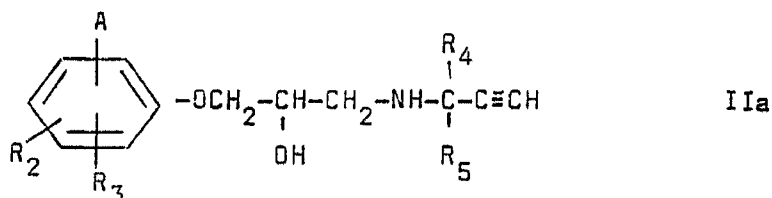
15 Si R_1 significa un radical aciloxi o acilamino, el radical acilo allí existente puede ser corporeizado asimismo por los grupos acilo especificados individualmente en el párrafo precedente.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Compuestos de la fórmula IIa

25

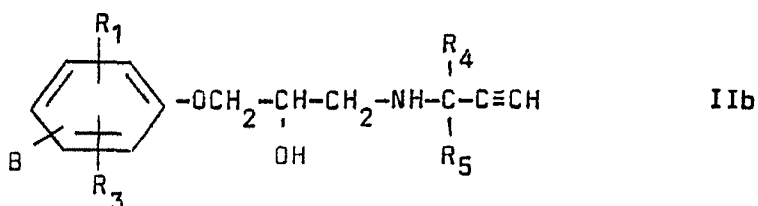
5



10

en la que R_2 hasta R_5 son como se han definido en la fórmula I y A significa un grupo susceptible de ser transformado en R_1 según métodos usuales, tal como por ejemplo el grupo $-\text{CONH}_2$ o $-\text{COOR}_6$ (estando definido R_6 como en la fórmula I), un grupo alcoxi, O-acilo ó NO_2 ; o compuestos de la fórmula general IIb

15



20

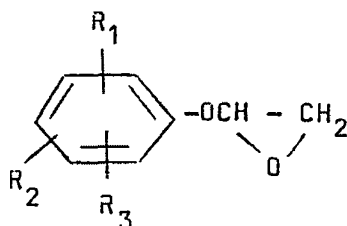
en la que R_1 y R_3 hasta R_5 son como se han definido en la fórmula I y B significa un grupo susceptible de ser transformado en R_2 según métodos usuales, tal como por ejemplo el grupo $-\text{CONH}_2$ o NO_2 , son transformados en compuestos de la fórmula I, utilizando el método en cada caso necesario (separación de agua, reducción, saponificación, desdoblamiento de éter, alcoholación).

25

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 III

5

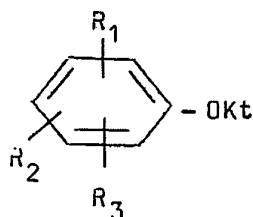


III

10

en la que R_1 a R_3 tienen el significado antes citado, se pueden preparar fácilmente por reacción de epiclorhidrina con un correspondiente fenol o fenolato de la fórmula

15

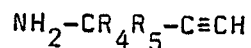


IV

20

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). Los epóxidos pueden ser hechos reaccionar a su vez con aminas de la fórmula general

25



V

en la que R_4 y R_5 tienen los significados anteriores, para formar compuestos de las fórmulas IIa y IIb.

Aminas de la fórmula V son conocidas y constituyen en su mayor parte productos comerciales.

5 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, aparte de por desdoblamiento de racematos, con ácidos auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil (o di-
10 para-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-alquilil-aminopropanos
15 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. Ácidos apropiados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido malei-
20 co, 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,
25 valiosas propiedades terapéuticas, especialmente β -adre

nolíticas 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-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).

Entre los significados preferidos para R_1 hay que hacer resaltar en especial los sustituyentes insaturados, tales como alquenilo (por ejemplo alilo), alquínilo (por ejemplo etinilo, propinilo), alqueniloxi (por ejemplo aliloxi), alquíniloxi (por ejemplo propargiloxi) o ciano, especialmente cuando éstos se encuentran en posición 2 con respecto a la cadena lateral de propranolamina. R_2 puede significar en este caso de modo preferi

ble 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 especialmente el 1-(2-ciano-fenoxi)-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-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-hidroximetil-fenoxi)-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 lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli (acetato de vinilo).

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 arábiga, 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 envoltura 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.

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

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.

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 en capsulando dentro de cápsulas de gelatina.

5 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.

10 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, cardioglicósidos o tranquilizantes.

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

Ejemplo

Clorhidrato de 1-(4-aminofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol

20 Una mezcla de 8,1 g de cloruro de estaño divalente en 20 ml de HCl concentrado es calentada a 60°C y se incorporan en porciones 2,62 g (0,01 moles) de 1-(4-nitrofenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol, de manera que la temperatura no excede de 65°C. Tras
25 terminarse la adición se agita durante 30 minutos más y

después de enfriamiento se alcaliniza con NaOH. Las porciones básicas que precipitan son extraídas por agitación con cloroformo, la solución en cloroformo es lavada con H₂O y es secada sobre Na₂SO₄. Tras separar por destilación el CHCl₃ queda un residuo sólido, que es recristalizado en acetato de etilo con adición de éter de petróleo.

Rendimiento: 1,4 g, p. de f.: 122-123°C (base).

De acuerdo con el procedimiento se puede obtener también el 1-(4-hidroxifenoxi)-3-(2-metilbutinil-2-amino-2)-2-propanol a partir de 1-(4-dietilaminocarboniloxifenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol (p. de f. del clorhidrato: 126°C) por calentamiento con ácido clorhídrico concentrado. P. de f.: 136-137,5°C (base)

De modo análogo al ejemplo anterior se prepararon, según métodos generalmente conocidos, los siguientes compuestos por reacción de un compuesto de las fórmulas generales IIa y IIb con constitución correspondiente.

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
2-CN	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	170-171 ^o
3-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	143-145 ^o
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	112-113 ^o
2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	128-129 ^o
2,3-CH=CH-CH=CH-		H	CH ₃	CH ₃	159-161 ^o
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	100-103 ^o
3-CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -		159-160 ^o
2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-(CH ₂) ₅ -		120-22 ^o
2-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	138-139 ^o
4-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	194-196 ^o
4-NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	183-184 ^o
4-CH ₂ OH	H	H	CH ₃	CH ₃	108-110 ^o (Base)
2-OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	161-163 ^o
4-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	127-129 ^o
3,4-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃	CH ₃	139-140 ^o
4-tert.C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	CH ₃	146-147 ^o
2-isoC ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	157-158 ^o
2-C≡CH	H	H	CH ₃	CH ₃	165-167 ^o
4-NH-CO-NHCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	107-109 ^o (Base)
4-O-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	125-127 ^o
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)
4-NH-CO-NHiC 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 (Dicloro- hidrato)

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-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
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)
2-C≡C-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	164-166 ^o
3,4-O-(CH ₂) 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)
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

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ip
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	195-196 ^o
2-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	139-141 ^o
2-aliilo	H	H	CH ₃	CH ₃	144-146 ^o
2-CN	H	H	CH ₃	CH ₃	169-171 ^o
2-CN	H	H	-(CH ₂) ₅ -		176-177 ^o
4-NH-COC ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	129-130 ^o (Base)
4-NH-COC ₃ H ₇	6-COCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	175-177 ^o
2-COCH ₃	4-NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	118-119 ^o (Base)
2-C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	CH ₃	140-141 ^o
2-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	149-151 ^o
4-NH-COC ₃ H ₇	6-CN	H	CH ₃	CH ₃	137-138 ^o (Base)
2-CN	4-NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	56-59 ^o (Base)

Ejemplos de formulación

1.- Tabletas

	Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metil-	
5	butinil-3-amino-2)-2-propanol	40,0 mg
	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.

2.- Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas se compone del siguiente modo:

25 Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-

-amino-2)-2-propanol	25,0 mg
Fécula de maíz	<u>175,0 mg</u>
	200,0 mg

5

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.

10

3.- Solución para inyección

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

15

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

20

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.

25

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-
5 -alilfenoxi)-3-(2-metilbutinil-3-amino-2)-2-propanol.

4.- Grageas de liberación retardada

Núcleo:

Clorhidrato de (-)-1-(2-cianofenoxi)-3-(2-metil-	
10 butinil-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>
	380,0 g

15 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
20 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

25 Clorhidrato de 1- α -naftoxi-3-(3-etilpentinil-4-amino-3)-

	-2-propanol	35,0 g
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino- pirimido [5,4-d]-pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
5	Fécula de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	<u>10,0 g</u>
10		500,0 g

En lugar de la sustancia con efecto β -adreno-
lítico 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-metil-
butinil-3-amino-2)-2-propanol.

Preparación: La sustancia activa es granulada
de modo usual después de intenso mezclado a fondo junta-
mente con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silíci-
co coloidal y la polivinilpirrolidona, utilizándose una
solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mez-
clado 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 75 mg de la segunda sustancia activa.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 28 de Febrero de 1973, bajo 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.

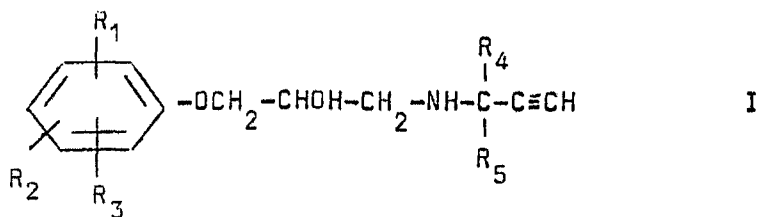
10

REIVINDICACIONES

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:

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

20

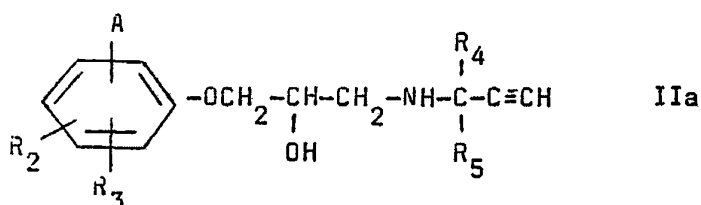


25

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 alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alcohol (o dialcohol)-inferior-amino, un grupo alcoxialcoholo 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 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 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 alquenilo 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
 5 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 alco
 hilo con 1 a 3 átomos de carbono; y R_5 significa un radi
 10 cal alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o conjuntamente
 con R_4 el grupo $-(\text{CH}_2)_p$, representando p uno de los núme
 ros enteros 4 a 6, y de sus sales por adición de ácido
 fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un com
 puesto de la fórmula

15

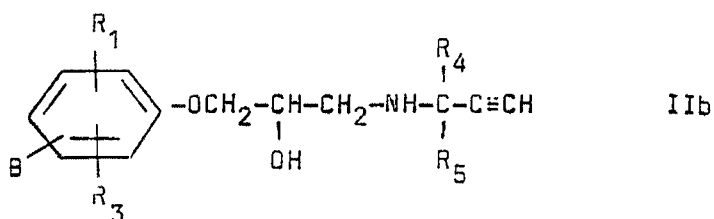


20

en la que R_2 hasta R_5 son como se han definido en la
 fórmula I y A significa un grupo susceptible de ser
 transformado en R_1 , o un compuesto de la fórmula general

25

5



10

en la que R_1 y R_3 hasta R_5 son como se han definido en la fórmula I y B significa un grupo susceptible de ser transformado en R_2 , es convertido por transformación de A en R_1 o de B en R_2 , en compuestos de la fórmula general I; y en caso deseado los compuestos racémicos de la fórmula general I son transformados, por reacción con ácidos auxiliares apropiados, en sus sales diastereoisómeras, y éstas últimas son desdobladas por cristalización fraccionada.

15

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

20

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

25

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

Madrid, **-4 ABR. 1975**

5

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

12-3-75

- 25 -

GAM/.