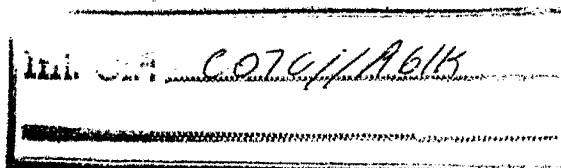




15

P.- 61.316

KH 345-3 Spa



MEMORIA DESCRIPTIVA

440955

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de AB HASSLE

entidad sueca

con domicilio en Fack, S-431 20 Mölndal 1, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS"

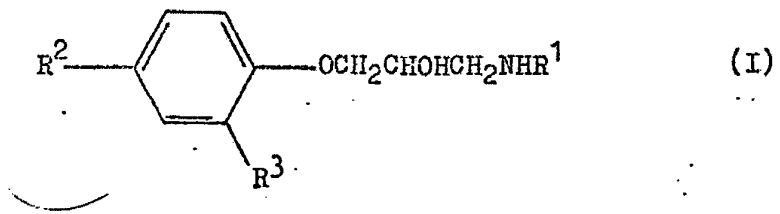
11.9.75

- 1 -

**POOR
QUALITY**

La presente invención se refiere a nuevas aminas de fórmula I

5



10

15

20

25

donde R¹ es alcoholo inferior o hidroxialcoholo inferior, R² es carbamoilaminoalcoholo inferior, monoalcoholo inferior-carbamoilaminoalcoholo inferior, dialcoholo inferior-carbamoilaminoalcoholo inferior, carbamoilaminoalcoxi inferior, monoalcoholo inferior-carbamoilaminoalcoxi inferior, dialcoholo inferior-carbamoilaminoalcoxi inferior, carbamoiloxialcoholo inferior, monoalcoholo inferior-carbamoiloxialcoholo inferior, dialcoholo inferior-carbamoiloxialcoholo inferior, carbamoiloxialcoxi inferior, monoalcoholo inferior-carbamoiloxialcoxi inferior ó dialcoholo inferior-carbamoiloxialcoxi inferior, y R³ es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoximetilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, alcohiltio inferior, alqueniltio inferior, alquiniltio

15 SEP 1973

inferior o acilo inferior y un procedimiento para su preparación.

En lo anterior y a continuación la expresión resto inferior se entenderá que es tal que tiene hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente 4 átomos de carbono.

El alcohol inferior R^1 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de carbono y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y es recto o adecuadamente ramificado especialmente ramificado en el átomo de carbono α y es por ejemplo sec-butilo, o adecuadamente terc-butilo o preferiblemente isopropilo.

El hidroxialcohol inferior R^1 tiene adecuadamente hasta 7 átomos de carbono; preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y es recto o preferiblemente ramificado, especialmente ramificado en el átomo de carbono α y es por ejemplo 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxipropil-2-metil-propil-2.

El carbamoilaminoalcohol inferior, carbamoilaminoalcoxi inferior, carbamoiloxialcohol inferior y el carbamoiloxialcoxi inferior, R^2 tiene en cada parte de alcohol inferior y en cada parte de alcoxi inferior sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y es recto o ramificado y es especialmente propilo, etilo y metilo, y propoxi, etoxi y metoxi, respectivamente.



15 JUL 1973

Cada parte de alcoholo inferior de las partes del alcoholo inferior-carbamoilamino y de las partes del alcoholo inferior-carbamoiloxi tiene adecuadamente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y es recta o ramificada y es especialmente isopropilo, n-propilo, etilo y metilo.

La parte de alcoholo inferior y la parte de alcoxi inferior que lleva la parte de alcoholo inferior-carbamoilamino y la parte de alcoholo inferior-carbamoiloxi del resto R^2 tiene adecuadamente el mismo significado que para el carbamoilaminoalcoholo inferior, el carbamoilaminoalcoxi inferior, el carbamoiloxialcoholo inferior y el carbamoiloxialcoxi inferior y es por ejemplo propilo, etilo, metilo, y propoxi, etoxi, metoxi, respectivamente.

El halógeno R^3 es por ejemplo flúor, bromo y preferiblemente cloro.

El alcoholo inferior R^3 tiene adecuadamente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como el iso- y n-propilo, de cadena recta o ramificada y unido en cualquier posición butilo, pentilo, hexilo y heptilo, adecuadamente etilo y preferiblemente metilo.

El alquenilo inferior R^3 tiene por ejemplo hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos



15

de carbono, como vinilo, 2-metilvinilo, metalilo y preferiblemente alilo.

5 El alquinilo inferior R^3 tiene por ejemplo hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono como 1-propinilo, 2-propinilo y etinilo.

10 El alcoxi inferior-metilo R^3 tiene en su parte de alcoholilo inferior de la parte de alcoxi inferior sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono como etilo, iso- ó n-propilo, y especialmente metilo y es por ejemplo etoximetilo y preferiblemente metoximetilo.

15 El alcoxi inferior R^3 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, y es por ejemplo etoxi, iso- ó n-propoxi, y preferiblemente metoxi.

El alqueniloxi inferior R^3 tiene por ejemplo hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono como metaliloxi, o preferiblemente aliloxi.

20 El alquiniloxi inferior R^3 tiene por ejemplo hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono como 2-propiniloxi.

25 El alcoholtilio inferior R^3 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como metiltio, etiltio, n-propiltio,



133

isopropiltio, butiltio, pentiltio, especialmente metiltio y etiltio.

El alqueniltio inferior R^3 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, como viniltio, 2-metil-viniltio, metiltio y especialmente aliltio.

El alquiniltio inferior R^3 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, como etiniltio, 1-propiniltio, 2-propiniltio.

El acilo inferior R^3 tiene sustancialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como formilo, acetilo, y propionilo.

Los restos de alcoholo inferior-carbamoilo son los restos monoalcoholo inferior-carbamoilo así como los restos dialcoholo inferior-carbamoilo, si no se hace notar especialmente.

Los nuevos compuestos tienen propiedades farmacológicas valiosas. Así, bloquean los β -receptores cardiales, lo que se pone de manifiesto en la determinación del antagonismo de la taquicardia después de una inyección intravenosa de 0,5 μ g/kg de sulfato de d/l-isoproterenol en un gato anestesiado con una dosis intravenosa de 0,002 a 2 mg/kg. Así, bloquean los β -receptores vasculares, lo que se pone de manifiesto en la determina-

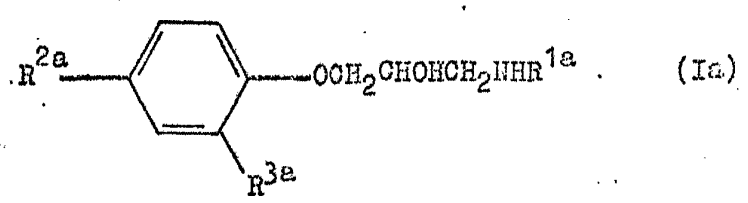


ción del antagonismo de la vasodilatación después de una inyección intravenosa de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/l-isoproterenol en un gato anestesiado con una dosis intravenosa de 3 mg/kg o más. Así, bloquean los β -receptores cardiales, lo que se pone de manifiesto en la determinación de la taquicardia después de la adición de 0,005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sulfato de d/l-isoproterenol en un corazón de un cobaya aislado in vitro en una concentración de 0,02 a 2 mg/ml.

10 Los nuevos compuestos pueden usarse como antagonistas cardiosselectivos de los β -receptores-estimuladores adrenérgicos por ejemplo en el tratamiento de arritmias y de angina de pecho. Se pueden también usar dichos compuestos como valiosos productos intermedios en la preparación de otros compuestos útiles, especialmente compuestos farmacéuticamente activos.

Las principales aminas son las de acuerdo con la fórmula Ia

20



25

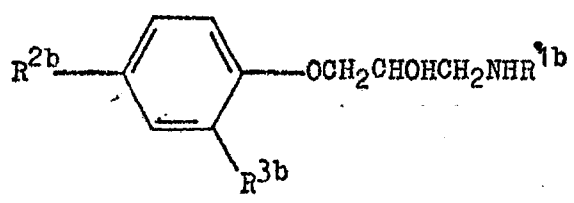


5 donde R^{1a} es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^{2a} es alcohol inferior-carbamiloalcohol inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono, y R^{3a} es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o alquenoiloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

10 Del compuesto de fórmula Ia dichos compuestos son especialmente ventajosos, donde R^{1a} es terc-butilo, o isopropilo, 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxi-2-metilpropil-2, R^{2a} es metilcarbamiloaloximetilo, metilcarbamiloaloxietilo, metilcarbamiloaloxipropilo, dimetilcarbamiloaloxipropilo o dietilcarbamiloaloxietilo y R^{3a} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

20 Preferiblemente se mencionarán los compuestos de acuerdo con la fórmula Ia, donde R^{1a} es terc-butilo o isopropilo, R^{2a} es metilcarbamiloaloxipropilo o dietilcarbamiloaloxietilo y R^{3a} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

25 Las aminas principales son también las de acuerdo con la fórmula Ib



(Ib)

5

donde R^{1b} es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^{2b} es alcohol inferior carbamoiloxialcoxi inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono, y R^{3b} es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

15

De los compuestos de fórmula Ib dichos compuestos son especialmente ventajosos, donde R^{1b} es terc-butilo, o isopropilo, 1-hidroxi-propil-2, ó 1-hidroxi-2-metilpropil-2, R^{2b} es metilcarbamoiloxietoxi, dimetilcarbamoiloxietoxi, etilcarbamoiloxietoxi, etilcarbamoiloxietoxi ó dietilcarbamoiloxietoxi y R^{3b} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi ó aliloxi.

20

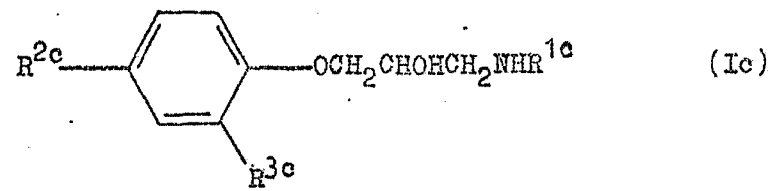
25



Preferiblemente se mencionarán aquellos com-
puestos de acuerdo con la fórmula Ib, donde R^{1b} es terc-
-butilo, o isopropilo, R^{2b} es metilcarbamoiloxietoxi o
diethylcarbamoiloxietoxi y R^{3b} es hidrógeno, cloro, bromo,
5 metilo, etilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

Aminas principales son también aquellas de
acuerdo con la fórmula Ic

10



15

donde R^{1c} es un alcohol inferior que tiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono, o hidroxialcohol inferior que tiene de
1 a 4 átomos de carbono, R^{2c} es alcohol inferior-carba-
moilaminol alcohol inferior que tiene hasta 10 átomos de
20 carbono y R^{3c} es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior
que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior
que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-me-
tilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi infe-
rior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un alqueni-
25 loxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

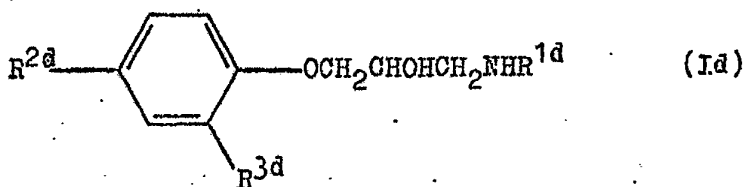


De los compuestos de fórmula Ic dichos com-
puestos son especialmente ventajosos, donde R^{1c} es terc-
-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-propil-2 ó 1-hidroxi-2-
-metilpropil-2, R^{2c} es metilcarbamoilaminometilo, metil-
5 carbamoilaminoetilo, metilcarbamoilemino-n-propilo o dime-
tilcarbamoilaminoetilo y R^{3c} es hidrógeno, cloro, bromo,
metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

Preferiblemente se mencionarán aquellos
compuestos de acuerdo con la fórmula Ic, donde R^{1c} es terc-
10 -butilo o isopropilo, R^{2c} es dimetilcarbamoilaminoetilo
ó metilcarbamoilaminoetilo y R^{3c} es hidrógeno, cloro, bro-
mo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

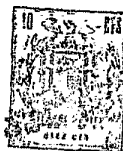
Aminas principales son también aquellas de
acuerdo con la fórmula Id

15



donde R^{1d} es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos
de carbono, o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a
25 4 átomos de carbono, R^{2d} es carbamoilaminoalcohol infe-

23-6-73



rior que tiene hasta 5 átomos de carbono, y R^{3d} es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

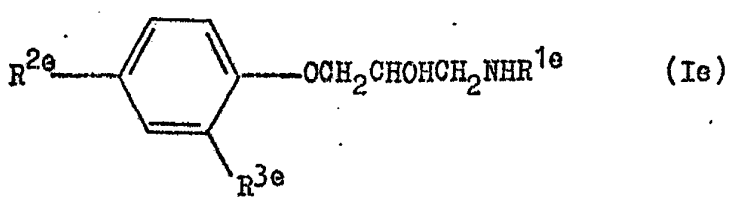
De los compuestos de fórmula Id dichos compuestos son especialmente ventajosos, donde, R^{1d} es terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-propil-2, ó 1-hidroxi-2-metil-propil-2, R^{2d} es carbamoilaminometilo, carbamoilaminoetilo, carbamoilamino-n-propilo, carbamoilamino-n-butilo y R^{3d} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

Preferiblemente se mencionarán aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula Id, donde R^{1d} es terc-butilo o isopropilo, R^{2d} es carbamoilaminoetilo o carbamoilaminopropilo y R^{3d} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

Aminas principales son también aquellas de acuerdo con la fórmula Ic

25

23-6-73



5

donde R^{1e} es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^{2e} es carbamoiloxialcohol inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, y R^{3e} es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

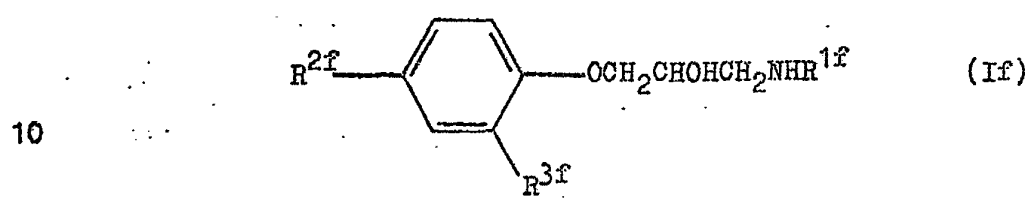
De los compuestos de fórmula Ie dichos compuestos son especialmente ventajosos donde, R^{1e} es terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-propil-2, ó 1-hidroxi-2-metil-propil-2, R^{2e} es carbamoiloximetilo, carbamoiloxietilo o carbamoiloxipropilo y R^{3e} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

Preferiblemente se mencionarán aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula Ie donde R^{1e} es terc



-butilo o isopropilo, R^{2e} es carbamoiloxietilo, y R^{3e} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

5 Aminas principales son también aquellas de acuerdo con la fórmula If



15 donde R^{1f} es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^{2f} es carbamoiloxialcoxi inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, y R^{3f} es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

25 De los compuestos de fórmula If dichos compuestos son especialmente ventajosos donde, R^{1f} es



15

carbono, alquenilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior-metilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono.

5

De los compuestos de fórmula Ig dichos compuestos son especialmente ventajosos donde, R^{1g} es terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-propil-2, ó 1-hidroxi-2-metil-propil-2, R^{2g} es carbamoilaminometoxi, carbamoilaminoetoxi, o carbamoilamino-n-propoxi, y R^{3g} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

10

Preferiblemente se mencionarán aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula Ig donde, R^{1g} es terc-butilo o isopropilo, R^{2g} es carbamoilaminoetoxi, y R^{3g} es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

15

Los siguientes compuestos son mencionados especialmente:

20

- 1) 1-[4-(2-metilcarbamoiloxietoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 2) 1-[2-cloro-4-(2-dimetilcarbamoiloxietoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 3) 1-[4-(2-carbamoiloxietoxi)-fenoxi]-2-hi

25



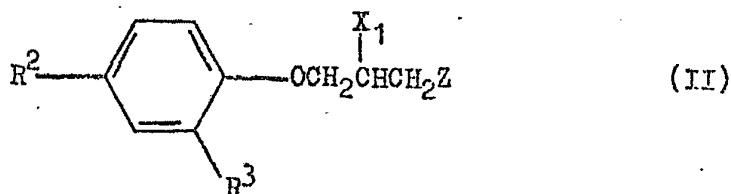
- droxi-3-isopropilamino-propano,
- 4) 1- $\overline{4}$ -(3-metilcarbamoiloxipropil)-feno-
xi $\overline{7}$ -2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 5) 1- $\overline{4}$ -(2-carbamoilaminoetil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-
-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 6) 1- $\overline{4}$ -(2-dimetilcarbamoilaminoetil)-feno-
xi $\overline{7}$ -2-hidroxi-3-isopropilaminopropano,
- 7) 1- $\overline{2}$ -cloro-4-(2-carbamoilaminoetil)-fe-
noxi $\overline{7}$ -2-hidroxi-3-isopropilaminopropano,
- 8) 1- $\overline{4}$ -(3-carbamoilaminopropil)-fenoxi $\overline{7}$ -
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 9) 1- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoilaminoetil)-feno-
xi $\overline{7}$ -2-hidroxi-3-isopropilamino-propa-
no,
- 10) 1- $\overline{4}$ -(2-carbamoiloxietil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-
-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 11) 1- $\overline{2}$ -cloro-4-(2-metilcarbamoiloxietil)-
-fenoxi $\overline{7}$ -2-hidroxi-3-isopropilamino-pro-
pano,
- 12) 1- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoiloxietil)-fenoxi $\overline{7}$ -
-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,
- 13) 1- $\overline{4}$ -(2-dimetilcarbamoiloxietil)-fenoxi $\overline{7}$ -
-2-hidroxi-3-isopropilemino-propano.

los cuales bloquean los β -receptores cardiales, como se



pone de manifiesto en la determinación del antagonismo de la taquicardia después de una inyección intravenosa de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/1-isoproterenol en un gato anestesiado con una dosis intravenosa de 0,03 a 1 mg/kg ,
5 los cuales bloquean los β -receptores vasculares como se pone de manifiesto en la determinación del antagonismo de la vasodilatación con una inyección intravenosa de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sulfato de d/1-isoproterenol a un gato anestesiado con una dosis intravenosa de 3 mg/kg o más, y
10 los cuales bloquean los β -receptores cardiales como se pone de manifiesto en la determinación del antagonismo de la taquicardia después de una edición de 0,005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sulfato de d/1-isoproterenol en un corazón de un cabaia aislado in vitro con una concentración de 0,03 a 1
15 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Los nuevos compuestos se obtienen de acuerdo con métodos conocidos por se. Así un compuesto de fórmula II



25

23-5-73



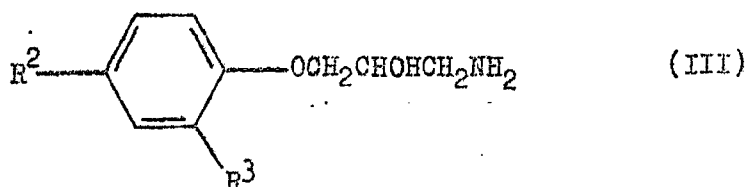
donde R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente, X_1 es un grupo hidroxilo y Z es un grupo hidroxilo esterificado reactivo, ó X_1 y Z juntos forman un grupo epoxi, se hace reaccionar con una amina de fórmula NH_2-R^1 , donde R^1 tiene el mismo significado que el dado anteriormente.

Un grupo hidroxilo esterificado reactivo es particularmente un grupo hidroxilo esterificado con un ácido fuerte, inorgánico u orgánico, preferiblemente un halogenohídrico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, además de ácido sulfúrico o ácido orgánico-sulfónico fuerte como un ácido sulfónico aromático fuerte, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico o ácido 4-toluensulfónico. Así, Z es preferiblemente cloro, bromo o yodo.

Esta reacción se lleva a cabo de una manera usual. Con el empleo de un éster reactivo como materia prima la preparación tiene lugar preferiblemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso de una amina. Los agentes de condensación básicos apropiados son por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos como el hidróxido de sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos como el carbonato de potasio y alcoholatos de metales alcalinos como el metilato de sodio, etilato de potasio y terc-butylato de potasio.

Además, un compuesto de fórmula III

1975



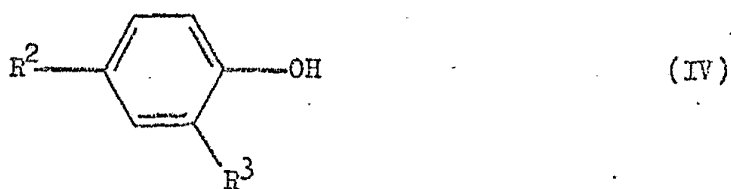
5

10 donde R^2 y R^3 tienen los mismos significados dados anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Z-R^1$, donde R^1 y Z tienen los mismos significados dados anteriormente.

15 Esta reacción se lleva a cabo de una manera usual, preferiblemente en presencia de un agente de condensación básico y/o un exceso de una amina. Los agentes de condensación básicos apropiados son por ejemplo alcoholatos alcalinos, preferiblemente alcoholato de sodio o potasio, o también carbonatos alcalinos como carbonatos de sodio o potasio.

Además, un compuesto de fórmula IV

20



25

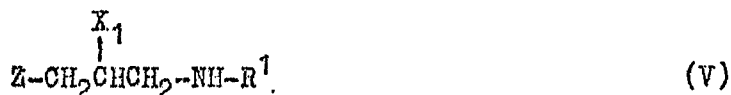
23-6-73



15

donde R² y R³ tienen los mismos significados dados anteriormente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V

5



10 donde Z, X y R¹ tienen los mismos significados dados anteriormente.

Esta reacción se lleva a cabo de una manera usual. En aquellos casos donde los ésteres reactivos son usados como materia prima, el compuesto de fórmula
15 IV puede ser usado adecuadamente en forma de su fenolato metálico como fenolato de metales alcalinos, preferiblemente fenolato de sodio, o se trabaja en presencia de un agente de fijación de ácido, preferiblemente un agente de condensación, el cual puede formar una sal del compuesto de fórmula IV como un alcoholato de metal alcali-
20 no.

Además, se puede disociar un resto de un compuesto de fórmula I arriba mencionado, donde R¹, R² y R³ tienen los mismos significados dados anteriormente y en los cuales el átomo de nitrógeno del grupo amino
25



y/o del grupo hidroxilo tiene unido a él un resto disociable.

5 Dichos restos disociables son especialmente aquellos que son disociables por solvolisis, reducción, pirólisis o fermentación.

Los restos disociables por solvolisis son preferiblemente restos disociables por hidrólisis o por amonolisis.

10 Los restos disociables por medio de hidrólisis son por ejemplo un resto acilo, los cuales, cuando están presentes son grupos carboxi variados funcionalmente, por ejemplo, restos oxycarbonilos como restos alcoxi carbonilos, por ejemplo el resto terc-butoxycarbonilo o el resto etoxycarbonilo, restos aralcoxicarbonilos como
15 radicales fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo un resto carbobenciloxi, un resto halogenocarbonilo, por ejemplo un radical clorocarbonilo, además restos arilsulfonilos como toluensulfonilo o restos bromobencenosulfonilo y posiblemente como halogenados, como restos alcanil inferior fluorados como el resto formilo, acetilo ó
20 tri-fluoroacetilo o un resto bencilo ó grupos ciano o radicales sililo, como el resto trimetilsililo.

De los restos mencionados anteriormente, presentes en los grupos hidroxilo, cuyos restos son disociables por hidrólisis, se usan preferiblemente los res-

25



tos oxicarbonilos y los restos alcancilo inferior o los restos benzoilo.

Además de los anteriormente mencionados se usan también restos de doble enlace, los cuales son disociables en el grupo amino por hidrólisis, por ejemplo res-
5 tos alcoholídenos o bencilídenos o un grupo fosforilídico como un grupo trifenilfosforilídico, con lo cual el átomo de nitrógeno obtiene entonces una carga positiva.

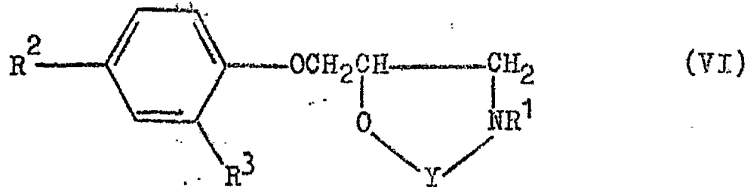
Los restos disociables en el grupo hidroxilo y en el grupo amino por hidrólisis, son además restos di-
10 valentes como ocurre en los casos del metileno sustituido. En calidad de sustituyentes en los restos de metileno puede ser usado cualquier resto orgánico por lo cual no importa en la hidrólisis qué compuesto es el sustituyente para el resto metileno. En calidad de sustituyentes
15 del metileno, por ejemplo se pueden usar los restos alifáticos o aromáticos como los alcoholes anteriormente mencionados, arilos por ejemplo fenilo o piridilo. La hidrólisis se puede llevar a cabo de cualquier manera usual,
20 adecuadamente en un medio básico o preferiblemente en un medio ácido.

Los compuestos que tienen restos que son disociables por hidrólisis son también los compuestos de acuerdo con la fórmula VI

25

23-6-73

- 23 -



donde R¹, R² y R³ tienen los mismos significados dados anteriormente e Y es un resto carbonilo o tricarbonilo.

10 La hidrólisis se lleva a cabo en una forma análoga, por ejemplo en presencia de un agente hidrolizante, por ejemplo en presencia de agente ácido como por ejemplo ácidos minerales diluidos, como ácido sulfúrico o un ácido halogenohídrico, o en presencia de un

15 agente básico como por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de sodio. Los restos oxicarbonilos, los restos aril-sulfonilos y los grupos ciano, pueden disociarse en forma adecuada por medio de agentes ácidos como por medio de ácidos halogenohídricos,

20 convenientemente ácido bromhídrico. Preferiblemente la disociación puede tener lugar usando ácido bromhídrico diluido, posiblemente en mezcla con ácido acético. Los grupos ciano son preferiblemente disociados por medio de

25 ácido bromhídrico hirviendo de acuerdo con el "método del



bromociano" (v. Braun). Además por ejemplo un resto tere-
-butoxicarbonilo puede ser disociado bajo condiciones an-
hidras por medio de un tratamiento con un ácido adecuado
como el ácido trifluoracético. Los agentes ácidos son
5 preferiblemente usados en una hidrólisis de los compues-
tos de fórmula VI.

Los restos disociables por amonolisis son
especialmente los restos de halogencarbonilos, como el
resto clorocarbonilo. La amonolisis puede llevarse a ca-
10 bo de una manera usual, por ejemplo por medio de una ami-
na que contiene por lo menos un átomo de hidrógeno unido
al átomo de nitrógeno, como una mono- o dialcoholo infe-
rior-amina, por ejemplo metilamina o dimetilamina, o es-
pecialmente amoniaco, preferiblemente a una temperatura
15 elevada. En lugar de amoniaco puede ser usado un agente
que de amoniaco como la hexametilentetraamina.

Los restos disociables por medio de una re-
ducción son por ejemplo un resto α -aril-alcohílico como
un resto bencilo o un resto α -aralcoxicarbonílico como
20 un resto benciloxicarbonílico, los cuales pueden disci-
ciarse en una forma usual por medio de hidrogenolisis,
especialmente por hidrógeno catalíticamente activado, co-
mo por hidrógeno en presencia de catalizadores de hidro-
genación, por ejemplo níquel Raney. Además los restos di-
25 sociables por medio de hidrogenolisis son restos 2-haló-



5 genoalcoxicarbonílicos como restos 2,2,2-tricloroetoxi-
carbonilo o restos 2-yodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxi-
carbonilo, los cuales pueden disociarse de una manera
usual, apropiadamente por medio de una reducción metáli-
ca (también llamada de hidrógeno naciente). El hidrógeno
naciente puede ser obtenido por la acción de metales o
aleaciones de metales, como amalgamas sobre compuestos
que den hidrógeno como los ácidos carboxílicos, los al-
coholes o el agua, con lo cual pueden ser usados espe-
10 cialmente zinc o aleaciones de zinc junto con ácido acé-
tico. La hidrogenolisis de los radicales 2-halógenoalco-
xicarbonilo puede además tener lugar usando cromo o com-
puestos de cromo (II) como cloruro de cromo (II) o ace-
tato de cromo (II).

15 Un resto disociable por reducción puede
ser también un grupo arilsulfonilo como un grupo toluen-
sulfonilo, el cual puede disociarse de manera usual por
reducción usando hidrógeno naciente, por ejemplo por me-
dio de un metal alcalino, como litio o sodio en amoniaco
20 líquido, y puede ser disociado apropiadamente a partir de
un átomo de nitrógeno. Al llevar a cabo la reducción se
ha de tener en cuenta el hecho de que otros grupos re-
ducibles no sean influenciados.

25 Los restos disociables por medio de piróli-
sis, especialmente los restos disociables a partir del



átomo de nitrógeno, son en los casos que aparecen grupos carbamoilos sustituidos, adecuadamente no sustituidos. Los sustituyentes adecuados son por ejemplo alcohol inferior o arilalcohol inferior como metilo o bencilo o arilo, como fenilo. La pirólisis se lleva a cabo de una manera usual, por lo cual se debe tener cuidado de otros grupos térmicamente susceptibles.

Los restos disociables por medio de fermentación, especialmente los restos disociables a partir del átomo de nitrógeno son en los casos que aparecen grupos carbamoilos sustituidos, sin embargo convenientemente no sustituidos. Los sustituyentes adecuados son por ejemplo alcohol inferior o arilalcohol inferior, como metilo o bencilo, o arilo como fenilo. La fermentación se lleva a cabo de una manera usual, por ejemplo por medio de una enzima ureasa o extracto de semilla de soja a alrededor de 20°C ó a una temperatura ligeramente elevada.

Además, puede reducirse una base de Schiff de fórmula VII u VIII

25

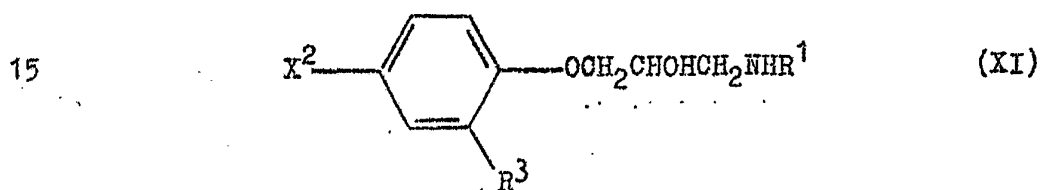
23-6-73



puestos de fórmula VIII y IX pueden existir juntos también.

5 Esta reducción se lleva a cabo de una manera usual, por ejemplo usando un hidruro di-metálico de metales ligeros, como hidruro de sodio y boro, hidruro de litio y aluminio, usando un hidruro como Boran con ácido fórmico, o por medio de una hidrogenación catalítica, como con hidrógeno en presencia de níquel Raney. En la
10 reducción se tiene que tener cuidado del hecho de que otros grupos no sean afectados.

Además, en un compuesto de fórmula XI

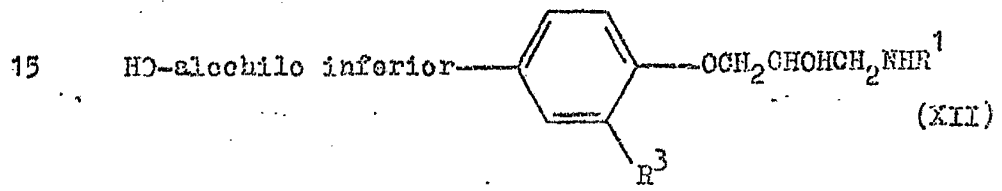


20 donde R¹ y R³ tienen los mismos significados que los anteriormente dados, y donde X² es un resto que puede ser transformado en un resto R² que tiene el mismo significado que el anteriormente dado, se transforma X² en R².

25 Un resto X² que puede ser transformado en R² es por ejemplo un resto X² transformable en un resto

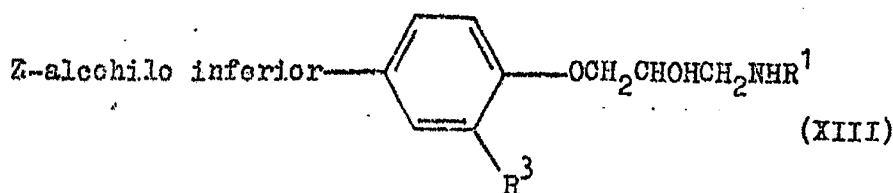


R₂ carbamoilaminoalcoholo inferior, alcoholo inferior-
-carbamoil-alcoholo inferior, carbamoiloxialcoholo infe-
rior o alcoholo inferior-carbamoiloxialcoholo inferior,
como un resto Z¹-alcoholo inferior. Un compuesto XI que
5 tiene dicho resto Z¹-alcoholo inferior como X² pueda
reaccionar de una manera usual con un compuesto carba-
moil-Z², o alcoholo inferior-carbamoil-Z² donde uno de
los Z¹ y Z² es un grupo hidroxilo o un grupo mercapto y
siendo el otro Z, que tiene el significado dado ante-
riormente. Así, se puede hacer reaccionar un compuesto
10 de fórmula XII



20 con un compuesto carbamoil-Z² o alcoholo inferior-carba-
moil-Z² o un compuesto de fórmula XIII

25



5

con carbamoilamina o una di-alcoholo inferior-carbamoila-
mina donde R¹, R³ y Z tienen los mismos significados que
10 los anteriormente dados. La reacción se lleva a cabo de
una manera usual, por ejemplo como la reacción de un com-
puesto de fórmula II con una amina NH₂R¹.

Un resto X² transformable en R² es por ejem-
plo un resto X² transformable en un resto R² carbamoila-
15 rinoalcoxi inferior, alcoholo inferior-carbamoilaminoal-
coxi inferior, carbamoiloxialcoxi inferior o alcoholo in-
ferior-carbamoiloxialcoxi inferior, como un resto Z¹-al-
coholo inferior-O- ó un grupo hidroxilo.

Un compuesto XI con dicho resto Z-alcoholo
20 inferior-O- como X² puede hacerse reaccionar de una mane-
ra usual con un carbamoil-Z² o un alcoholo inferior-car-
bamoil-Z² donde Z tiene el mismo significado que el ante-
riormente dado. Siendo uno de los restos Z¹ y Z² hidroxilo
o con carbamoilamina o una alcoholo inferior-carbamoila-
25 mina, siendo el resto Z¹, Z, que tiene el significado an-

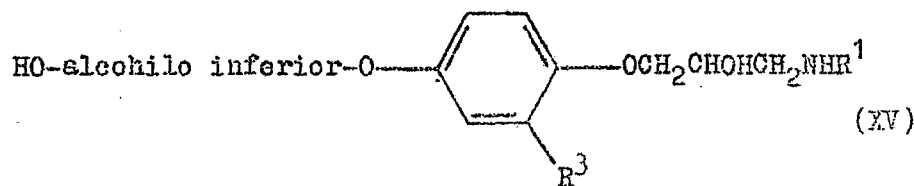
23-6-73



teriormente dado.

Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV

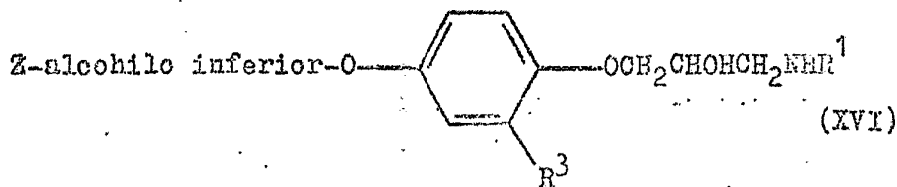
5



10

con un compuesto carbamoil-Z² o alcohilo inferior-carbamoil-Z² o un compuesto de fórmula XVI

15



20

con carbamoilamina o una dialcohilo inferior-carbamoilamina o un compuesto de la anterior fórmula XVI, con un compuesto del ácido dialcohilo inferior-carbámico, donde R¹, R³ y Z tienen los mismos significados que los anteriormente

25

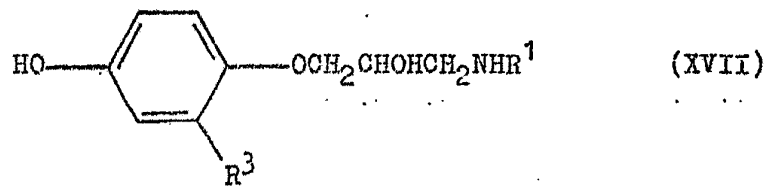


te dados. La reacción se lleva a cabo de una manera usual, por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina $\text{NH}_2\text{-R}^1$.

5 Un compuesto de fórmula XI que tiene un grupo hidroxilo como resto X^2 se puede hacer reaccionar de una manera usual con un compuesto carbamoilamino-alcoholo inferior-Z, alcoholo inferior-carbamoilamino-alcoholo inferior-Z, carbamoiloxi-alcoholo inferior-Z o alcoholo inferior-carbamoiloxi-alcoholo inferior-Z donde Z tiene el mismo significado que anteriormente.

10 Así, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII

15



20

con un compuesto carbamoilamino-alcoholo inferior-Z, alcoholo inferior-carbamoilamino-alcoholo inferior-Z, carbamoiloxi-alcoholo inferior-Z, o alcoholo inferior-carbamoil-alcoholo inferior-Z, donde R^1 , R^3 y Z tienen los mismos significados que los anteriormente dados. La reac-

25

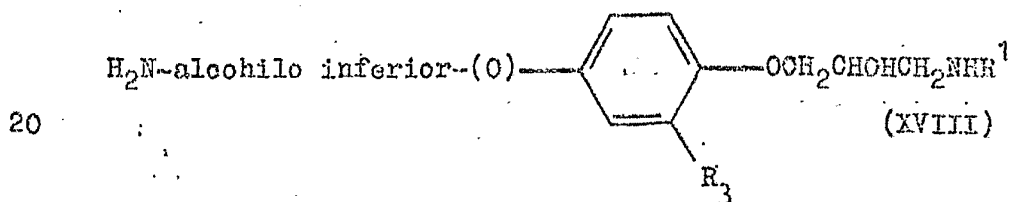


ción se lleva a cabo de una manera usual, por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina $\text{NH}_2\text{-R}^1$.

5 Un resto X^2 transformable en R^2 es por ejemplo un resto X^2 transformable en un resto R^2 carbamoilamino-alcoholo inferior o carbamoilamino-alcoxi inferior como un resto H_2N -alcoholo inferior o un resto H_2N -alcoxi inferior.

10 Un compuesto XI que tiene dicho resto H_2N -alcoholo inferior- ó H_2N -alcoxi inferior como X^2 puede hacerse reaccionar de una manera usual con un cianato o cloruro de carbamoilo por lo cual se usa cianato de potasio, sodio o amonio.

15 Así se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVIII



25 con un cianato o cloruro de carbamoilo, donde R^1 y R^3 tienen los significados dados anteriormente. La reacción



se lleva a cabo de una manera usual por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina NH_2-R^1 .

5 Un resto X^2 transformable en R^2 es por ejemplo un resto X^2 transformable en un resto R^2 alcoholo inferior-carbamoilamino-alcoholo inferior o alcoholo inferior-carbamoilamino-alcoxi inferior, como un resto H_2N -alcoholo inferior o un resto H_2N -alcoxi inferior.

10 Un compuesto XI que tiene dicho resto H_2N -alcoholo inferior ó H_2N -alcoxi inferior como X^2 puede hacerse reaccionar de una manera usual con un compuesto alcoholo inferior-carbamoil-Z, donde Z tiene el significado dado anteriormente.

15 Así se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto alcoholo inferior-carbamoil-Z, donde R^1 , R^3 y Z tienen los significados dados anteriormente. La reacción se lleva a cabo de una manera usual por ejemplo como la reacción de un compuesto de fórmula II con una amina NH_2-R^1 .

20 De una manera usual los sustituyentes pueden variar en los compuestos obtenidos dentro de los productos finales así como los compuestos obtenidos se pueden introducir, disociar o transformar en otros productos finales de una manera usual.

25 Así, es posible hidrogenar catalíticamente



13

enlaces dobles C-C o enlaces triples C-C o enlaces sencillos C-C por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, platino, paladio, o níquel, como níquel Raney. Por lo cual ha de tenerse en cuenta que otros grupos reducibles no se reduzcan.

5 En los compuestos obtenidos que contienen un triple enlace C-C éste puede ser además transformado en un doble enlace C-C y, si se desea, ser hidrogenado estereoespecíficamente en un doble enlace C-C-cis ó C-C-trans. La hidrogenación de un triple enlace C-C a un
10 doble enlace C-C puede por ejemplo llevarse a cabo usando un mol de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación menos activo como hierro o paladio, por ejemplo hierro Raney o paladio, con sulfato de bario, preferiblemente a una temperatura elevada. La hidrogenación a un doble enlace C-C-cis puede tener lugar por
15 ejemplo entre un mol de hidrógeno y un catalizador desactivado, como paladio sobre carbón activo y en presencia de quinoleína, paladio sobre carbonato de calcio en presencia de sales de plomo o níquel Raney. La hidrogenación a un doble enlace C-C-trans puede tener lugar por
20 medio de sodio en amoníaco líquido, donde con relación a otros grupos reducibles se utilizan tiempos de reacción cortos y no se usa exceso del agente reductor, siendo añadido como catalizador posiblemente un halogenuro



de amonio, tal como cloruro de amonio.

En la reduccion anteriormente mencionada ha
de cuidarse que no se reduzcan grupos reducibles adicio-
nales. En la reduccion que emplea niquel Raney e hidróga
5 no se tiene que considerar especialmente un enlace del
átomo de halógeno posiblemente presente con el anillo
aromático, de manera que no sea reemplazado por hidróge-
no. Además, en todas las reducciones, especialmente las
hidrogenaciones catalíticas se tiene que considerar cual-
10 quier grupo tioéter presente. Preferiblemente se usan ca-
talizadores resistentes al azufre y, en los casos reales,
se calcula el volumen de hidrógeno que ha de ser absor-
bido y cuando la cantidad calculada es absorbida en la hi-
drogenación, la reduccion ha terminado.

15 Las reacciones arriba mencionadas se pueden
llevar a cabo simultáneamente o unas después de otras en
cualquier secuencia.

Las reacciones anteriormente mencionadas se
llevan a cabo de una manera conocida per se en presencia
20 o ausencia de agentes de dilucion, de condensación y/o ca-
talíticos a una temperatura ambiente baja o elevada, sien-
do llevada a cabo posiblemente en un recipiente cerrado.

Dependiendo de las condiciones del procedi-
miento y la materia prima el producto final se obtiene
25 bien en forma libre o en forma de su sal de adición de



1975

ácido, lo que está incluido en el alcance de la invención. Así, por ejemplo se pueden obtener sales básicas, neutras o mixtas así como hemiamino, sesqui- ó polihidratos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos pueden ser transformadas de una manera conocida per se en compuestos libres usando por ejemplo agentes básicos como álcalis o cambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. En la preparación de las sales de adición de ácido se usan preferiblemente ácidos tales que formen sales apropiadas terapéuticamente aceptables. Dichos ácidos son por ejemplo los ácidos halogenohídricos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, carboxílicos o sulfónicos, como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico, ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, ácido embónico, ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico, ácidos halofenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftilsulfónico o ácido sulfanílico, Metionina, triptófano, lisina o arginina.



15

Estas u otras sales de los nuevos compues-
tos como por ejemplo los picratos pueden servir como agen-
tes de purificación de las bases libres obtenidas cuando
las bases libres se transforman en sales, éstas son sepa-
5 radas y luego se liberan las bases de las sales otra vez.
De acuerdo con la estrecha relación entre los nuevos com-
puestos en forma libre y en forma de sus sales se enten-
derá de lo precedente y la siguiente que, si es posible,
las sales correspondientes están incluidas en los com-
10 puestos libres.

La invención también se refiere a cualquier
realización del procedimiento del cual se comienza a par-
tir de cualquier compuesto obtenido como intermedio en
cualquier etapa del procedimiento y se llevan a cabo las
15 etapas del procedimiento que faltan, o se interrumpe el
procedimiento en cualquier etapa, o en la cual se forma
una materia prima bajo las condiciones de la reacción, o
en la cual está presente un componente de la reacción po-
siblemente en forma de su sal.

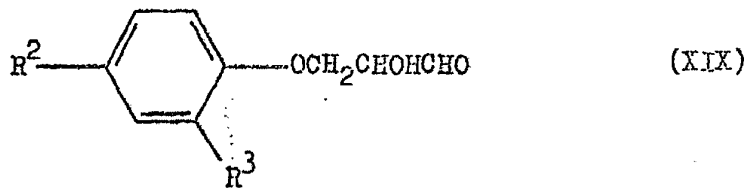
20 Así, se puede hacer reaccionar un aldehído
de fórmula XIX

25

23-6-73



15



5

donde R² y R³ tienen el mismo significado que el dado anteriormente, con una amina de fórmula H₂N-R¹, donde R¹ tiene el mismo significado que el dado anteriormente, en presencia de un agente reductor apropiado, como uno de los anteriormente mencionados. Con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula VII como un producto intermedio, el cual se reduce luego de acuerdo con la invención.

10

15

Además, se puede hacer reaccionar de una manera conocida per se una amina de fórmula III con un aldehído o una cetona de fórmula O=R^{1'}, donde R^{1'} tiene el anterior significado en presencia de un agente reductor apropiado, como uno de los anteriormente mencionados. Con lo cual, se obtiene un compuesto de fórmula VIII ó IX en calidad de producto intermedio, el cual se reduce entonces de acuerdo con la invención.

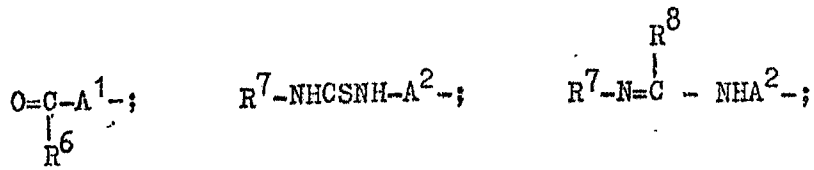
20

25

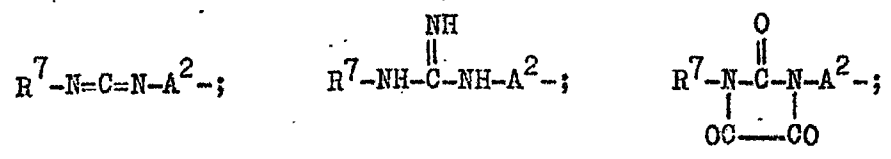
Otros compuestos de fórmula IX, que se pueden utilizar son aquellos donde X² es

23-6-73

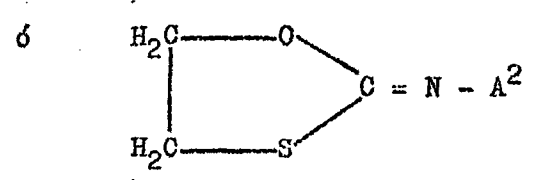
**POOR
QUALITY**



5



10



15

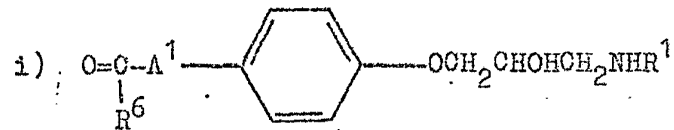
donde A¹ es -NH-alcoholo inferior-, -NH-alcoxi inferior-,
 -O-alcoholo inferior- ó -O-alcoxi inferior-, A² es -alco-
 20 hilo inferior ó -alcoxi inferior-, R⁶ es alcoxi que tie-
 ne de 1 a 4 átomos de carbono, posiblemente fenoxi susti-
 tuído, alcoholitio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 posiblemente un feniltio sustituido, hidrazino, halóge-
 no, o junto con NH un enlace C-N-adicional, R⁷ es hidró-
 25 geno, o alcoholo inferior y R⁸ es halógeno, un grupo O-aci



lo, un grupo S-acilo o un grupo S-alcohilo.

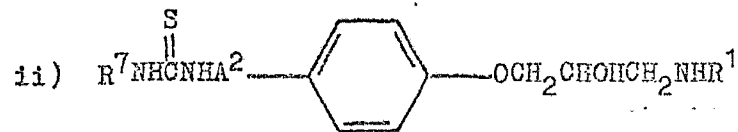
Así un compuesto de fórmula

5



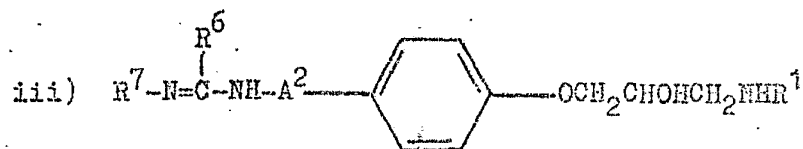
10 se puede hacer reaccionar con NH_2R^7 ;

15



o sus sales de isotiocarbamida, se puede tratar de manera que el azufre o el grupo tioéter se reemplace por oxígeno;

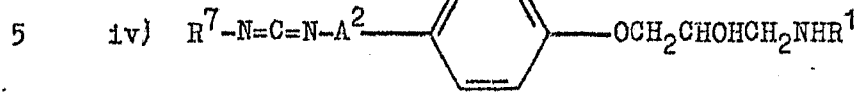
20



25

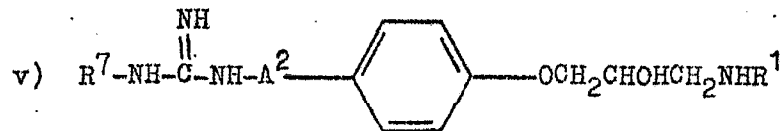


puede ser hidrolizado;



puede ser tratado de tal manera que se añade agua.

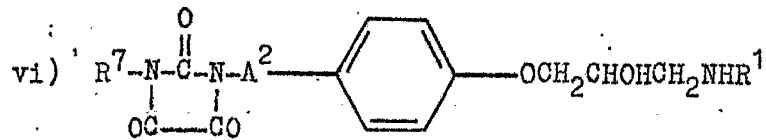
10



15

puede ser hidrolizado;

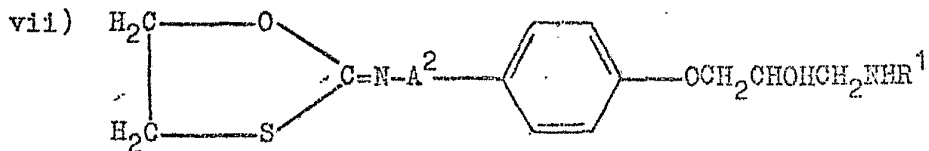
20



25

puede ser saponificado ó

23-6-73

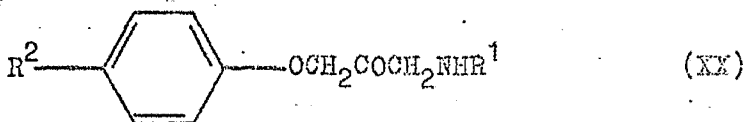


5

puede hacerse reaccionar con NH_2R^7

Además se puede hidrogenar un compuesto de fórmula XX

10



15

Los nuevos compuestos pueden, dependiendo de la selección de las materias primas y el procedimiento, estar presentes en forma de antipodas ópticos o racematos, o si ellos contienen por lo menos dos átomos de carbono asimétricos, estar presentes en forma de una mezcla de isómeros (mezcla de racematos).

20

25

Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas pueden, dependiendo de las diferencias físico-químicas de los componentes, ser separadas en ambos



racematos puros estereoisómeros (diastereómeros), por ejemplo por medio de cromatografía y/o de cristalización fraccionada.

5 Los racematos obtenidos se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por medio de recristalización en un disolvente ópticamente activo, por medio de microorganismos, o por reacción con ácidos ópticamente activos que formen sales de los compuestos y separando las sales así obtenidas, por ejemplo por medio
10 de su diferente solubilidad en los diastereómeros, de los cuales se pueden poner en libertad los antípodas por la influencia de un agente apropiado. Ácidos ópticamente activos utilizables de manera apropiada son por ejemplo las formas L- y D- del ácido tartárico, del ácido di-
15 -tolil-tartárico, del ácido málico, del ácido mandélico, del ácido camfosulfónico o ácido de China. Preferiblemente se aísla la parte más activa de los dos antípodas.

Dichas materias primas son usadas apropiadamente para llevar a cabo las reacciones de la invención, materias que conducen a grupos de productos finales primarios especialmente deseados y especialmente a los productos finales específicamente descritos y preferidos.
20

Las materias primas son conocidas o pueden, si deben ser nuevas, ser obtenidas de acuerdo con procedimientos conocidos per se.
25



En el uso clínico los compuestos de la invención son administrados normalmente por vía oral, rec-
tal o por inyección en forma de una preparación farmacéu-
tica, que contiene un componente activo bien en forma de
5 base libre o en forma de una sal de adición de ácido no
tóxica, farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo
clorhidrato, lactato, acetato, sulfamato o similar en
combinación con un excipiente farmacéuticamente acepta-
ble. Con lo cual la mención de los nuevos compuestos de
10 la invención se refiere aquí, bien a la base de amina li-
bre o a las sales de adición de ácido de la base libre,
aún si los compuestos se describen general o específica-
mente, con tal de que el contexto en el cual se usan di-
chas expresiones, por ejemplo en los ejemplos, no corres-
15 pondan con este amplio significado. El excipiente puede
ser sólido, semi-sólido o un diluyente líquido o una cáp-
sula. Estas preparaciones farmacéuticas son un objetivo
adicional de la invención. Usualmente la cantidad de com-
puesto activo está entre 0,1 a 95% en peso de la prepara-
20 ción, apropiadamente entre 0,5 a 20% en peso en las pre-
paraciones para inyección y entre 2 a 50% en peso en pre-
paraciones para administración oral.

En la obtención de las preparaciones far-
macéuticas que contienen un compuesto de la presente in-
25 vención en forma de unidades de dosis para administración

oral, el compuesto elegido puede mezclarse con un exci-
piente sólido, pulverulento, como por ejemplo con lacto-
sa, sacarosa, sorbita, manita, almidón, como almidón de
patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de ce-
lulosa o gelatina, así como con un agente antifricción co-
mo estearato de magnesio, estearato de calcio, ceras de
polietilenglicol o similares, y prensado en tabletas. Si
se desean tabletas recubiertas, el núcleo anteriormente
preparado puede ser recubierto con una solución concen-
trada de azúcar, cuya solución puede contener por ejemplo
goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio o si-
milares. Además, las tabletas pueden ser recubiertas con
una laca disuelta en un disolvente orgánico fácilmente
volátil o una mezcla de disolventes. A estos recubrimien-
tos se puede añadir un colorante con el fin de distin-
guir fácilmente entre las tabletas con diferentes com-
puestos activos o con diferentes cantidades del compues-
to activo presente.

En la preparación de cápsulas de gelatina
blanda (en forma de perlas, cápsulas cerradas), que con-
sisten de gelatina, y por ejemplo glicerina o en la prepa-
ración de cápsulas cerradas similares, el compuesto acti-
vo se mezcla con un aceite vegetal. Las cápsulas de gala-
tina dura pueden contener gránulos del compuesto activo
en combinación con un excipiente sólido pulverulento co-



mo lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidón (como por ejemplo almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina.

5 Las unidades de dosis para administración rectal pueden prepararse en forma de supositorios, que contienen la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o pueden prepararse en forma de cápsula rectales de gelatina que contienen la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

10 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo soluciones que contienen desde aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 20% en peso de la sustancia activa descrita, donde el resto consiste en azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y propilenglicol. Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes de sabor, sacarina y carboximetilcelulosa en calidad de agente espesante.

15 20 Las soluciones para administración parenteral por inyección pueden prepararse en forma de una solución acuosa de una sal soluble en agua farmacéuticamente aceptable del compuesto activo, preferiblemente en una concentración desde aproximadamente 0,5% en peso a 25 aproximadamente 0,10% en peso. Estas soluciones pueden

**POOR
QUALITY**



contener también agentes estabilizantes y/o agentes tampones y pueden apropiadamente ser disponibles en ampollas unitarias de diferente dosificación.

5 La preparación de tabletas farmacéuticas para uso oral se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente método:

10 Las sustancias sólidas incluidas son molidas o tamizadas hasta un cierto tamaño de partículas. El agente aglutinante se homogeniza y suspende en una cierta cantidad de disolvente. El compuesto terapéutico y los agentes auxiliares necesarios se mezclan durante un mezclado continuo y constante con la solución de agente aglu-
15 tinante y se humedecen de manera que la solución se reparta uniformemente en la masa sin mojar en exceso parte alguna. La cantidad de disolvente se adapta usualmente de manera que la masa obtiene una consistencia que recuerda la nieve mojada. La humectación de la mezcla pulverulenta con la solución del agente aglutinante hace que las partículas se unan ligeramente en agregados y el
20 proceso real de granulación se lleva a cabo de tal manera que la masa se prensa a través de un tamiz en forma de red de acero inoxidable que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 1 mm. La masa se sitúa entonces en finas capas en una bandeja para secarse en una estufa de
25 secado. Este secado tiene lugar durante 10 horas y tiene



que verificarse cuidadosamente ya que el grado de humedad de los gránulos es de la mayor importancia para el procedimiento siguiente y para las características de las tabletas. El secado en un lecho fluidizado puede ser usado posiblemente. En este caso la masa no se sitúa en una bandeja sino que se vierte en un recipiente que tiene un fondo de red.

Después de la etapa de secado los gránulos son tamizados de manera que se obtenga el tamaño de partícula requerido. Bajo ciertas circunstancias el polvo tiene que ser separado.

Para la así llamada mezcla final, se añaden los agentes de desintegración, lubricantes y antiadhesivos. Después de esta mezcla la masa debe tener la composición correcta para la etapa de fabricación de las tabletas.

La máquina de troquelado de tabletas limpia se provee con un cierto juego de troqueles y matrices, con los cuales se ensaya los ajustes apropiados para el paso de las tabletas y el grado de compresión. El peso de la tableta es decisivo para el tamaño de la dosis en cada tableta y se calcula a partir de la cantidad de agente terapéutico en los gránulos. El grado de compresión afecta el tamaño de la tableta, su solidez y su capacidad de desintegrarse en agua. Especialmente con referen-



cia a las dos últimas propiedades la selección de la presión de compresión (0,5 a 5 ton) tiene importancia en el resto de la etapa. Cuando se fija el ajuste correcto, se comienza la preparación de las tabletas, lo que se lleva a cabo con una velocidad de 20 000 a 200 000 tabletas por hora. El prensado de las tabletas requiere tiempos diferentes y depende del tamaño de la partida.

Las tabletas se libran del polvo adherido en un aparato específico y son entonces almacenadas en paquetes cerrados hasta que son distribuidas.

Muchas tabletas, especialmente aquellas que son ásperas o amargas, son cubiertas con un recubrimiento. Esto significa que éstas son recubiertas con una capa de azúcar o algún otro recubrimiento apropiado.

Las tabletas son empaquetadas usualmente por máquinas que tienen un dispositivo contador electrónico. Los diferentes tipos de envases constan de botes de vidrio o plástico, pero también cajas, tubos y envases adaptados a dosis específicas.

La dosis diaria de la sustancia activa varía y depende del tipo de administración, pero por regla general es de 100 a 400 mg/día de sustancia activa para administración oral y de 5 a 20 mg por día para administración intravenosa.

Lo siguiente ilustra el principio y la adap



tación de la invención, sin estar limitado, sin embargo a ello. La temperatura se da en grados Centígrados.

Ejemplo 1

5

1,2-epoxi-3- γ -(2-metilcarbamoiloxietoxi)-
-fenoxi γ -propano (13,1 g) se mezcló con 100 ml de isopro-
panol y 13 ml de isopropilamina. La mezcla se calienta
luego en un baño de agua hirviendo durante 3 horas bajo
10 reflujo. Después de ello la mezcla de la reacción se eva-
pora hasta sequedad y el resto se disuelve en éter y pre-
cipita el clorhidrato por la adición de ClH gaseoso en
éter a un pH 4. Después de la recristalización en aceto-
nitrilo se obtiene el clorhidrato de 1-isopropil-amino-
15 -3- γ -(2-metilcarbamoiloxietoxi)-fenoxi γ -propanol-2. Pun-
to de fusión 124°C. Peso equivalente : hallado 365, cal-
culado 362,5.

15

20

De acuerdo con el método del Ejemplo 1 se
obtienen los siguientes compuestos en forma de clorhidra-
tos.

Ejemplo 2

25

1-isopropilamino-3- γ -cloro-4-(2-dietil-
carbamoiloxietoxi)-fenoxi γ -propanol-2. Punto de fusión

23-6-73

- 52 -

**POOR
QUALITY**



15

115°C. Peso equivalente : hallado 415, calculado 411.

Ejemplo 3

5 1-isopropilamino-3- γ -(2-carbamiloxi-
xi)-fenoxi γ -propanol-2. Punto de fusión 145°C. Peso equi-
valente: hallado 356, calculado 348,5.

Ejemplo 4

10 1-isopropilamino-3- γ -(3-metilcarbamilo-
xipropil)-fenoxi γ -propanol-2. Punto de fusión 127,5°C. Pe-
so equivalente: hallado 361, calculado 360,5.

Ejemplo 5

15 1-isopropilamino-3- γ -(2-metilcarbamilo-
xietil)-fenoxi γ -propanol-2. Punto de fusión 50°C. Peso
equivalente: hallado 349,5, calculado 346,5.

20

Ejemplo 6

25 1-isopropilamino-3- γ -cloro-4-(2-metilcar-
bamiloxi-etil)-fenoxi γ -propanol-2, se preparó a partir de
2-cloro-4-(2-metilcarbamiloxi-etil)-fenilglicidiléter.

23-6-73

- 53 -



Punto de fusión 138°C.

Ejemplo 7

5 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-dimetilcarbamoilo
xietil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2 se preparó a partir de 4-(2-
-dimetilcarbamoiloxietil)-fenilglicidiléter. Punto de fu
sión 115°C.

10 Ejemplo 8

1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-carbamoiloxietil)-
-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2 se preparó a partir de 4-(2-carbamoil
oxietil)-fenilglicidiléter. Punto de fusión 108°C.

15 Ejemplo 9 (Método A)

13 g de 2-cloro-4-(2-dimetilcarbamoiloxie-
toxi)-fenol se añadieron a 200 ml de epíclorhidrina y 0,5
20 ml de piperidina y la mezcla resultante se calentó en un
baño de agua hirviendo durante 10 horas. Después el exce-
so de epíclorhidrina se evaporó y el residuo se disolvió
en cloroformo y se agitó primero con HCl 2N y después con
H₂O. Después de la evaporación el residuo se disolvió en
25 50 ml de isopropanol y a la mezcla se le añadió 50 ml de



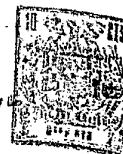
isopropilamina y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 10 horas. Los disolventes se evaporaron y al residuo se le añadió NaOH 2N después de lo cual la mezcla fue extraída con éter. La fase de éter se evaporó, después de lo cual el residuo se transformó en su clorhidrato de acuerdo con el Ejemplo 1. De esta manera se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(2-cloro-4-(2-dimetilcarbamoyloxi)-fenoxi)-propanol-2. Punto de fusión 115°C. Peso equivalente: hallado 412, calculado 411.

10

Ejemplo 10 (Método B)

4-(2-metilcarbamoyloxi)-fenilglicidiléter (10 g) en 100 ml de etanol se saturó con amoníaco gaseoso y la mezcla se calentó en un autoclave en un baño de agua hirviendo durante 4 horas.

La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se introdujo HCl gaseoso en la solución. De aquí se precipitó el clorhidrato, y se filtró y disolvió en 60 ml de etanol. A la solución de etanol se añadieron 20 ml de yoduro de isopropilo y 15 mg de K_2CO_3 . La mezcla se calentó en un autoclave a 120°C durante 10 horas después de lo cual se evaporó y el residuo se disolvió en 100 ml de HCl 2N y 100 ml de éter. La fase acuosa se separó y se hizo alcalina con NaOH 2N



y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó sobre K_2CO_3 , de la cual se precipitó el clorhidrato con HCl gaseoso. De esta manera se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3- γ -(2-metilcarbamilo-
5 xietil)-fenoxi γ -propanol-2. Punto de fusión 51°C. Peso equivalente: hallado 350, calculado 346,5.

Ejemplo 11 (Método C)

10 Se disolvieron 2,4 g de Na en 100 ml de etanol sobre lo cual se añadieron 19,5 g de 4-(2-metil-
carbamilo-xietil)-fenol y 15,2 g de 1-isopropilamino-3-
-cloropropanol-2. La mezcla se calentó en un autoclave en un baño de agua hirviendo durante 15 horas. Luego se
15 filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se acidificó con HCl 2N y se extrajo con éter, después de lo cual se hizo alcalino con NaOH y se extrajo con éter de nuevo. Después de secar la fase de éter sobre K_2CO_3 se precipitó el clorhidrato con HCl gaseoso. De
20 esta manera se obtuvo el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-
no-3- γ -(2-metilcarbamilo-xietil)-fenoxi γ -propanol-2. Punto de fusión 50°C. Peso equivalente: hallado 345, calculado 346,5.

25

Ejemplo 12 (Método D)

23-6-73

- 56 -

**POOR
QUALITY**



De acuerdo con el Ejemplo anterior se preparó el clorhidrato de N-bencil-1-isopropil-amino-3- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoiloxietil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2 a partir de 4-(2-metilcarbamoiloxietil)-fenol y N-bencil-1-isopropilamino-3-cloropropanol-2. 10 g del compuesto así obtenido se disolvieron en 100 ml de etanol, se mezclaron con 0,5 g de Pd/C y se hidrogenaron hasta que se absorbió la cantidad de H₂ calculada. Después de filtrar la mezcla de la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se recristalizó en acetonitrilo. El compuesto obtenido, clorhidrato de 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoiloxietil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2, fundió a 52°C. Peso equivalente: hallado 348, calculado 346,5.

15

Ejemplo 13 (Método E)

Se disolvieron 10 g de 1-amino-3- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoiloxietil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2 (obtenido de acuerdo con el método B anterior), en 80 ml de metanol y 20 ml de acetona. La solución se enfrió en un baño de hielo a la cual se añadieron 10 g de borohidruro de sodio poco a poco. Se permitió entonces que la temperatura subiera hasta la temperatura ambiente y después de una hora se añadieron 200 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con éter. La fase de éter se secó sobre K₂CO₃

23-6-73



5 y la sustancia se transformó en su clorhidrato. El clorhidrato de 1-isopropilamino-3- γ -(2-metilcarbamoiloxietil)-fenoxi γ -propanol-2 obtenido se recristalizó en acetonitrilo. Punto de fusión 51°C. Peso equivalente: hallado 348, calculado 346,5.

Ejemplo 14 (Método F)

10 Se disolvieron (13 g) de 1-isopropilamino-3- γ -(2-aminoetil)-fenoxi γ -propanol-2 HCl e isocianato de potasio (3,2 g), en 50 ml de H₂O y el pH se ajustó a 5. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Después de lo cual la mezcla de reacción se hizo alcalina por medio de NaOH, en donde se separó un

15 aceite. Este aceite se sometió a cromatografía en columna de ácido silíceo, usando etanol como agente eluyente. Después de evaporar, la sustancia se disolvió en acetonitrilo y se mezcló con una solución de ácido m-hidroxibenzoico en etanol. De esta manera se obtuvo el m-hidroxibenzoato de 1-isopropilamino-3- γ -(2-carbamoilaminoetil)-

20 -fenoxi γ -propanol-2, el cual después de recristalización en isopropanol tenía un punto de fusión de 138°C. Peso equivalente: hallado 439,0, calculado 433,0.

25

Ejemplo 15

23-6-73

**POOR
QUALITY**



Se disolvieron (7,3 g) de 1-isopropilamino-
-3-4-(2-aminoetil)-fenoxi-7-propanol-2 en 150 ml de clo-
ruro de metileno y se mezclaron con (1,65 g) de cloruro
de dimetilcarbamoilo. La mezcla se dejó reposar durante
5 2 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se
calentó a reflujo durante una hora y entonces se filtró.
El filtrado se evaporó, de donde se obtuvo un aceite que
se sometió a cromatografía en gel de sílice usando eta-
nol como agente eluyente. Cuando el etanol se evaporó se
10 obtuvo un residuo cristalino el cual se disolvió en eta-
nol-nitrometano y se mezcló con una solución de HCl gaseo-
so en acetato de etilo a un pH 5. De aquí se obtuvo el
clorhidrato de 1-isopropilamino-3-4-(2-dimetilcarbamoil-
aminoetil)-fenoxi-7-propanol-2 en forma cristalina en
15 aceto-nitrilo-nitrometano el punto de fusión fue 152°C.
Peso equivalente: hallado 366,0, calculado 359,9.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de
acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 14.

20 Ejemplo 16

Se preparó 1-isopropilamino-3-2-cloro-4-
-(2-carbamoilaminoetil)-fenoxi-7-propanol-2 a partir del
1-isopropilamino-3-2-cloro-4-(2-aminoetil)-fenoxi-7-pro-
25 panol-2. Punto de fusión 117°C.

23-6-73



Ejemplo 17

Se preparó 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(3-carbamoilaminopropil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2 a partir del 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(3-aminopropil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2. Punto de fusión 110°C.

Ejemplo 18

Se preparó 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoilaminoetil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2 a partir del 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2. Punto de fusión 118°C.

Ejemplo 19

Se preparó un jarabe que contiene el 2% (en peso por volumen) de sustancia activa a partir de los siguientes ingredientes:

| | | |
|----|---|--------|
| 20 | 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-metilcarbamoiloxietoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol-2, HCl | 2,0 g |
| | Sacarina | 0,6 g |
| | Azúcar | 30,0 g |
| 25 | Glicerina | 5,0 g |

POOR QUALITY



| | |
|--------------------------|----------|
| Agente de sabor | 0,1 g |
| Etanol 96% | 10,0 ml |
| Agua destilada c.s. para | 100,0 ml |

5 Se disolvieron el azúcar, la sacarina y la éter-sal en 60 g de agua tibia. Después de enfriada se añadió la glicerina y una solución del agente de sabor disuelto en etanol. Luego se le añadió agua a la mezcla hasta 100 ml.

10 La sustancia activa anteriormente dada puede reemplazarse con otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo 20

15 Se mezclaron (250 g) de clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(2'-cloro-4'-(2-dimetilcarbamoyloxi)-fenoxi)-propanol-2 con lactosa (175,8 g), almidón de patata (169,7 g) y ácido silícico coloidal (32 g). La mezcla se humedeció con una solución al 10% de gelatina y se granuló a través de un tamiz de malla 12. Después de secada se mezcló almidón de patata (160 g) talco (50 g) y estearato de magnesio (5 g) y la mezcla así obtenida se prensó en tabletas (10 000) las cuales contienen 25 mg de sustancia. Las tabletas se venden en el mercado provistas de una ranura divisoria para dar dosis

20

25



distintas de 25 mg o para dar múltiplos de ella cuando se dividen.

Ejemplo 21

5

Se prepararon gránulos del clorhidrato de 1-isopropilamino-3- $\overline{4}$ -(2-carbamoyloxietoxi)-feno $\overline{7}$ -propanol-2 (250 g), lactosa (175,9 g) y una solución alcohólica de polivinilpirrolidona (25 g). Después de la etapa de secado los gránulos se mezclaron con talco (25 g), almidón de patata (40 g) y estearato de magnesio (2,50 g) y se prensaron en 10 000 tabletas que son biconvexas. Estas tabletas fueron recubiertas primeramente con una solución alcohólica al 10% de goma laca y después con una solución acuosa que contiene sacarosa (45%), goma arábiga (5%), gelatina (4%) y materia colorante (0,2%). Se utilizó talco y azúcar en polvo para espolvorear después de las primeras cinco capas. La capa se recubrió entonces con un jarabe de azúcar al 66% y se pulió con una solución al 10% de cera de carhauba en tetracloruro de carbono.

10

15

20

Ejemplo 22

25

Se disolvieron clorhidrato de 1-isopropila

23-6-73

- 62 -

**POOR
QUALITY**



mino-3-4-(2-dimetilcarbamoilamincetil)-fenoxi7-propanol
-2 (1 g), cloruro de sodio (0,8 g) y ácido ascórbico (0,1
g) en cantidad suficiente de agua destilada para dar 100
ml de solución. Esta solución que contiene 10 mg de sus-
5 tancia activa por cada ml, se utilizó para el llenado de
ampollas, que fueron esterilizadas por calentamiento a
120°C durante 20 minutos.

Evaluación farmacológica

Los compuestos preparados de acuerdo con
10 los Ejemplos 1-18 se evaluaron en su actividad intrínseca
y efectos de bloqueo en el ritmo cardiaco y por su res-
puesta vasodilatadora periférica a la isoprenalina en el
gato. Se utilizó Alprenolol en calidad de sustancia de
referencia.

15 Los gatos que pesaban entre 1,8 kg fueron
anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sódico i.p.
Los gatos habían sido pre-tratados con reserpina 5 mg/kg
i.m. aproximadamente 18 horas antes del experimento. Se
llevó a cabo una vagotomía bilateral antes del comienzo
20 del experimento.

El ritmo cardiaco se registró en un cardio-
25 tacómetro Offner accionado por el complejo EKG. La pre-
sión sanguínea intra-arterial media se registró en la ar-
teria carótida. La resistencia periférica se midió en una
de las patas del gato de la siguiente manera: Se abrió la

15 SET. 

arteria femoral en la región inguinal y la pata fue re-
gada con sangre entregada a través de una bomba de motor
sigma a velocidad constante. La resistencia al flujo (la
presión) se registró por medio de un transductor de exten-
sómetro conectado al catéter a distancia de la bomba. La
5 garra fue excluida de la circulación mediante una fuerte
ligadura alrededor del tobillo. La isoprenalina inyecta-
da por vía intravenosa, incrementó el ritmo cardíaco y re-
dujo la presión de riego. Se determinó una dosis de iso-
10 prenalina que daba del 70-80% de la respuesta cronotrópi-
ca máxima. Esta dosis (usualmente 0,1 μ g/kg) se repitió
entonces a intervalos de 20 minutos. Diez minutos antes
de cada inyección de isoprenalina, las sustancias de en-
sayo se administraron por vía intravenosa durante dos mi-
15 nutos, comenzando con una dosis de 0,01 mg/kg y aumentan-
do cada dosis subsiguiente cuatro veces. Se determinaron
los efectos intrínsecos de las sustancias de ensayo. Se
evaluó la dosis que produce el 50% del bloqueo de las
respuestas de la isoprenalina a partir de la dosis concen-
20 tual logarítmica representada gráficamente en diagramas
de bloqueo.

25

23-6-73

- 64 -

**POOR
QUALITY**

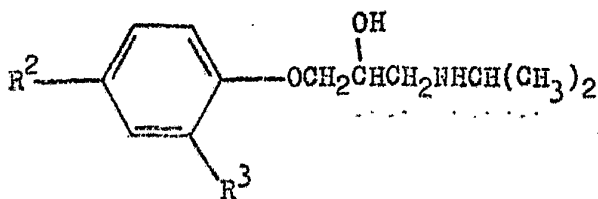


15 31

Tabla

Actividad estimuladora intrínseca del ritmo cardíaco en gatos, actividad de beta-bloqueo en el ritmo cardíaco y resistencia vascular periférica en el gato;

5



10

| Compuesto | R ³ | Gato reserpinizado | | |
|--|----------------|--|---|--|
| | | Actividad intrínseca de respuesta del ritmo cardíaco a la isoprenalina | β-bloqueo Ritmo cardíaco DE ₅₀ mg/kg | β-bloqueo Resistencia vascular periférica DE ₅₀ mg/kg |
| o-alilo (Alprenolol) | | 20 | 0,1 | 0,05 |
| CH ₃ NHCO-OC ₂ H ₄ O- | H | 25 | 0,5 | > 8,5 |
| (CH ₃) ₂ NCO-O-C ₂ H ₄ O- | Cl | 5 | 0,1 | 1,7 |
| H ₂ NCO-O-C ₂ H ₅ O- | H | 40 | 0,4 | 8 |
| CH ₃ NHCO-O-C ₂ H ₄ - | H | 0 | 0,4 | 2,4 |
| CH ₂ NHCO-O-C ₂ H ₄ - | Cl | 0 | 0,3 | 1,8 |
| H ₂ NCONHC ₂ H ₄ - | H | 0 | 0,4 | 14 |
| H ₂ NCONHC ₂ H ₄ - | Cl | 0 | 0,4 | 2,6 |

23-6-73



5 Como resulta evidente de la Tabla, las siete sustancias de ensayo fueron 1-5 veces menos activas que el alprenolol con referencia al bloqueo de los β -receptores del corazón. Sin embargo, la actividad de β -bloqueo vascular periférico para las siete sustancias de ensayo fue de 34-280 veces menor que la actividad del alprenolol.

10 Los resultados demuestran que las siete sustancias de ensayo desarrollan un bloqueo relativamente más fuerte de los β -receptores del corazón que de los receptores de los músculos lisos. Debido a su cardioselectividad las sustancias de ensayo se puede esperar que den efectos terapéuticos en las enfermedades del corazón sin desarrollar complicaciones debido al β -bloqueo en los bronquios y los vasos sanguíneos.

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia, el 6 de Julio de 1972, bajo el N° 8927/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

2.7.73

**POOR
QUALITY**

1

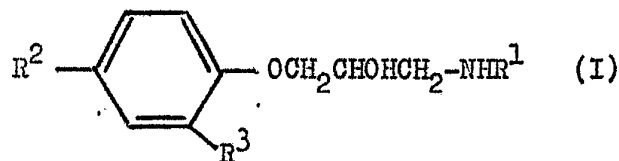
REIVINDICACIONES

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.- Un procedimiento para la preparación de aminas de fórmula I



20

donde R¹ es alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R² es carbamoilamino-alcohol inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, monoalcohol inferior-carbamoilaminoalcohol inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono en total, dial-

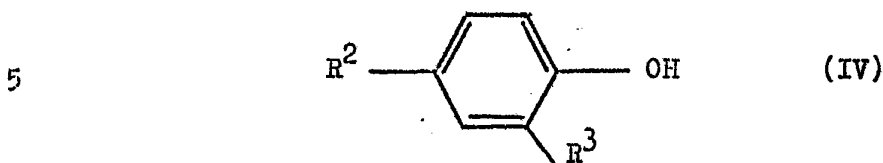
25

cohol inferior-carbamoilaminoalcohol inferior que

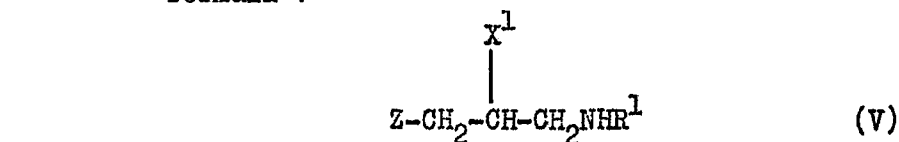
1 tiene hasta 10 átomos de carbono en total, carbamoilaminoalcoxi inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, monoalcohilo inferior-carbamoilaminoalcoxi inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono
5 en total, dialcohilo inferior-carbamoilaminoalcoxi inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono en total, carbamoiloxialcohilo inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, monoalcohilo inferior-carbamoiloxialcohilo inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono en total, dialcohilo inferior-carbamoiloxialcohilo inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono en total, carbamoiloxialcoxi inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, monoalcohilo inferior-carbamoiloxialcoxi inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono en total o dialcohilo inferior-carbamoiloxialcoxi inferior que tiene hasta 10 átomos de carbono en total, y R^3 es hidrógeno, halógeno, alcohilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo inferior, alcoxi-metilo inferior que tiene hasta 5 átomos de carbono, alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniiloxi inferior que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, alquiniloxi inferior, alcohiltio inferior, alqueniiltio inferior, alquiniltio infe-



1 rior, o acilo inferior, caracterizado porque un com
puesto de fórmula IV



10 donde R² y R³ tienen los mismos significados que an
teriormente, se hace reaccionar con un compuesto de
fórmula V



20 donde Z, X¹ y R¹ tiene los mismos significados que
anteriormente, y si se desea, las bases libres ob-
tenidas se transforman en sus sales o las sales ob-
tenidas se transforman en sus bases libres.

25 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-propil-2 ó 1-hidroxi-
-2-metilpropil-2, R² es metil-carbamoiloximetilo,
metilcarbamoiloxietilo, metilcarbamoiloxipropilo,
dimetilcarbamoiloxipropilo ó dimetilcarbamoiloxie-



1 tilo, y R³ es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, ali-
lo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo o isopropilo, R² es metilcarbamoiloxietilo,
metilcarbamoiloxipropilo ó dimetilcarbamoiloxietilo,
y R³ es hidrógeno, cloro, bromo, alilo, metilo, me-
toximetilo, metoxi o aliloxi.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo, isopropilo, 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxi-
-2-metilpropil-2, R² es metilcarbamoiloxietoxi, di-
metilcarbamoiloxietoxi, etilcarbamoiloxietoxi ó die-
tilcarbamoiloxietoxi, y R³ es hidrógeno, cloro, bro-
15 mo, metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.

20 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo, o isopropilo, R² es metilcarbamoiloxietoxi
o dimetilcarbamoiloxietoxi, y R³ es hidrógeno, clo-
ro, bromo, alilo, metilo, metoximetilo, metoxi o ali-
loxi.

25 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo, isopropilo, 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxi-
-2-metilpropil-2, R² es metilcarbamoilaminometilo,

- 1 metilcarbamoilaminoetilo, metilcarbamoilamino-n-
-propilo, dimetilcarbamoilaminoetilo o isopropil-
carbamoilaminoetilo, y R^3 es hidrógeno, cloro, bro-
mo, metilo, alilo, metoxietilo, metoxi o aliloxi.
- 5 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R^1 es terc-
-butilo o isopropilo, R^2 es dimetilcarbamoilamineo-
etilo, metilcarbamoilaminoetilo o isopropilcarbamoil-
aminoetilo, y R^3 es hidrógeno, cloro, bromo, alilo,
10 metilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi.
- 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R^1 es terc-
-butilo, isopropilo, 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxi-
-2-metilpropil-2, R^2 es carbamoilaminometilo, car-
bamoilaminoetilo, carbamoilaminopropilo ó carbamoi-
15 lamino-n-butilo, y R^3 es hidrógeno, cloro, bromo,
metilo, alilo, metoximetilo, metoxi o aliloxi
- 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R^1 es terc-
20 -butilo o isopropilo, R^2 es carbamoilaminoetilo y
 R^3 es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, meto-
ximetilo, metoxi o aliloxi.
- 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R^1 es terc-
25 -butilo, isopropilo, 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxi-



1 -2-metilpropil-2, R² es carbamoiloxi-metilo, carba-
moiloxietilo o carbamoiloxi-n-propilo, y R³ es hi-
drógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo,
metoxi o aliloxi.

5 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo o isopropilo, R² es carbamoiloxietilo y R³
es hidrógeno, cloro, bromo, alilo, metilo, metoxime-
tilo, metoxi o aliloxi.

10 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo, isopropilo, 1-hidroxipropil-2 ó 1-hidroxi-
-2-metilpropil-2, R² es carbamoiloximetoxi, carba-
moiloxietoxi o carbamoiloxi-n-propoxi, y R³ es hi-
15 drógeno, cloro, bromo, metilo, alilo, metoximetilo,
metoxi o aliloxi.

 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque R¹ es terc-
-butilo o isopropilo, R² es carbamoiloxietoxilo y
20 R³ es hidrógeno, cloro, bromo, alilo, metilo, meto-
ximetilo, metoxi o aliloxi.

 14ª.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 13ª, carac-
terizado porque los nuevos compuestos se preparan
25 en su forma dextrógira.



1 15ª.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 13ª, caracte-
terizado porque los nuevos compuestos se preparan
en su forma levógira.

5 16ª.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracte-
terizado porque los nuevos compuestos se preparan
en forma libre.

10 17ª.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracte-
terizado porque los nuevos compuestos se preparan
en forma de sus sales.

15 18ª.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracte-
terizado porque los nuevos compuestos se preparan
en forma de sus sales terapéuticamente aceptables.

19ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
CION DE AMINAS.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede, y para los fines que se han especifica-
do.

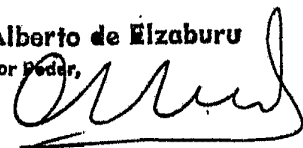
Esta Memoria consta de SETENTA Y TRES ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.MAR.1977

25

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



VAL.-

25027

-73-

