

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 NOV. 1978. (19) ES (21)

NUMERO
463022

(16) A1

FECHA DE PRESENTACION

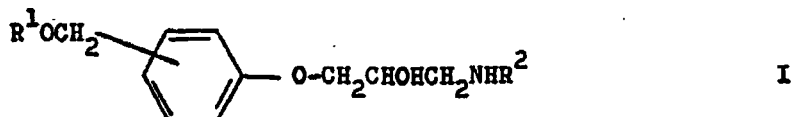
7 OCT. 1977

Concedida al inventor en recuerdo
de los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (21) NUMERO P 26 45 710.3		(22) FECHA o de Octubre de 1976	(23) PAIS República Federal Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
(54) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FENOXI-AMINO-PROPANOLAS			
(71) SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2 · República Federal Alemana			
(72) INVENTOR (ES) Dr. Rochus Jonas, Dr. Karl-Heiz Becker, Dr. Hans-Joachim Enenkel Dr. Klaus Minck, Dr. Hans-Jochen Schliep			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE Gomez-Acebo			

La invención se refiere a nuevos fenoxi-amino-propa-
panoles de fórmula general I



5 donde R¹ significa alquenoilo, alquínilo, alcoxi-alquilo o alquenoilo-
alquilo con en cada caso 2 - 6 átomos de carbono ó cicloalquilo con
3 - 8 átomos de carbono y R² significa alquilo o hidroxialquilo, en
cada caso con 1 - 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 - 8 átomos
de carbono, aralquilo insustituido o aralquilo sustituido en el resto
10 arilo una hasta tres veces por alquilo, alcoxi, OH, F y/o Cl ó sim-
plemente por metilendioxi, con en cada caso 7 - 15 átomos de carbono,
asi como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

La invención tenía por cometido hallar nuevos com-
puestos que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos.
Este cometido se resolvió mediante la puesta a disposición de los
15 compuestos de fórmula I.

Se ha descubiertos que estos compuestos, con buena
compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Ante
todo presentan efectos antagónicos a la isoprenalina sobre la frecuen-
cia cardíaca y la presión sanguínea, por ejemplo, en las cobayas, ga-
tos y perros, comprobable según el método que se describe con más de-
20 talle en la publicación alemana DAS 14 93 564. Algunos de los compues-
tos presentan un efecto cardioselectivo. Además se presentan efectos
reductores del nivel de colessterina y reductores del nivel de trigli-
céridos que se pueden determinar en las ratas según los métodos des-
critos por Levine y Colaboradores (Automation in Analytical Chemistry,
25 Technicon Symposium, 1967, Mediad, New York, págs. 25 - 28) o bien
por Noble y Campbell (Clin. Chem. 16 (1970), págs. 166 - 170). Además,
los productos presentan efectos sobre el sistema nervioso central asi
como efectos inhibidores de la agregación de trombocitos, antiarítmicos

e inhibidores de la lipólisis, que asimismo se pueden determinar según métodos usuales para ello. Los compuestos presentan por lo tanto un espectro de eficacia muy amplio.

Los compuestos se pueden emplear en forma correspondiente como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, especialmente para la profilaxis y para el tratamiento de enfermedades del corazón, de la circulación y de los vasos. Además se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de ulteriores medicamentos.

Objeto de la invención son los nuevos compuestos de fórmula I así como sus sales fisiológicamente compatibles.

En esta fórmula se encuentra el grupo R^1OCH_2- preferentemente en la posición p ó en la posición o del anillo bencénico; sin embargo también puede encontrarse en la posición m.

En caso de que el resto R^1 signifique alqueno, entonces éste es preferentemente de cadena recta y se encuentra especialmente por alilo, además, por ejemplo, por vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo (por ejemplo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo), isobutenilo (por ejemplo, 2-metil-2-propen-1-ilo), pentenilo (por ejemplo, 2-penten-1-ilo) ó hexenilo (por ejemplo, 2-hexen-1-ilo). El alquino es preferentemente de cadena recta y está especialmente por propargilo, además, por etinilo, 1-propin-1-ilo, butinilo (por ejemplo, 2-butin-1-ilo), pentinilo (por ejemplo, 2-pentin-1-ilo) o hexinilo (por ejemplo, 2-hexin-1-ilo). El alcoialquilo es asimismo preferentemente de cadena recta y significa preferentemente alcoietilo (donde el grupo alcoxi tiene 1 - 4 átomos de carbono), especialmente 2-metoietilo, 2-etoxietilo, 2-propoxietilo ó 2-isopropoxietilo, además, por ejemplo, alcoipropilo, por ejemplo, 2- ó 3-metoxipropilo; alcoibutilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-metoxibutilo; alcoipentilo,

por ejemplo, 5-metoxipentilo. El alqueniloxialquilo está preferentemente por 2-alqueniloxietilo, especialmente 2-aliloxietilo, además, 2-viniloxietilo ó 2-propeniloxietilo, además, por ejemplo, por alqueniloxipropilo, tal como 2- ó 3-aliloxipropilo. El cicloalquilo es preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo, además, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-, 2- ó 3-metilciclopentilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

En caso de que el resto R^2 signifique alquilo, entonces éste está preferentemente por alquilo de cadena ramificada, especialmente con 3 ó 4 átomos de carbono, tal como isopropilo, isobutilo o terc.butilo, además, por ejemplo, por metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec. butilo, pentilo, tal como 1-, 2- ó 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc.pentilo, hexilo, tal como 1-, 2- ó 3-hexilo ó isohexilo. Hidroxialquilo puede significar, por ejemplo: hidroximetilo, 1- ó 2-hidroxietilo, 1-, 2- ó 3-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-metil-2-hidroxietilo, 1-, 2-, 3- ó 4-hidroxi-butilo, 5-hidroxipentilo ó 6-hidroxihexilo.

En caso de que R^2 signifique cicloalquilo, entonces cicloalquilo está preferentemente por uno de los restos arriba indicados. El aralquilo tiene 7 - 15, preferentemente 7 - 11 átomos de carbono y es, preferentemente, 2-feniletilo, además, bencilo, 1-feniletilo, 1-metil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-2-feniletilo, 2,2-dimetil-2-feniletilo, 1,2-dimetil-2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo, 1-, 2-, 3- ó 4-fenilbutilo, 1- ó 2-naftilmetilo, 2-(1-naftil)-etilo ó 2-(2-naftil)-etilo.

En caso de que R^2 signifique un grupo aralquilo, entonces el resto arilo en él puede estar una a tres veces sustituido por alquilo, alcoxi, OH, F y/o Cl, o sencillamente por metilendioxi. En caso de que grupos alquilo o alcoxi se encuentren como sustituyentes en el resto arilo, entonces estos tienen 1 - 8, preferentemente

1 - 4 átomos de carbono; el resto aralquilo sustituido sin embargo no deberá contener en total más de 15 átomos de carbono. Preferentemente el resto aralquilo sustituido tendrá en total 7 - 11 átomos de carbono. Como grupos alquilo entran especialmente en consideración metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo ó n-octilo, como grupos alcoxi especialmente metoxi; además, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi, terc.butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi ó n-octiloxi.

Restos arilo sustituidos, preferentes, son ante todo alcoxifenilo, tal como o-, m- ó p-metoxifenilo, o-, m- ó p-etoxifenilo, dialcoxifenilo, tal como 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,5- ó, con especial preferencia, 3,4-dimetoxifenilo, trialcoxifenilo, tal como 3,4,5-trimetoxifenilo, metilendioxifenilo, tal como 3,4-metilendioxifenilo, además, por ejemplo, alquilfenilo, tal como o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-etilfenilo, o-, m- ó p-isopropilfenilo, o-, m- ó p-terc.butilfenilo, dialquilfenilo, tal como 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dimetilfenilo, trialquilfenilo, tal como 2,4,6-trimetilfenilo, 2,6-dimetil-4-terc.butilfenilo, o-, m- ó p-hidroxifenilo, dihidroxifenilo, tal como 3,4-dihidroxifenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, o-, m- ó p-clorofenilo. Los restos arilo pueden llevar también dos sustituyentes diferentes; Ejemplos de estos son 3-metoxi-4-hidroxifenilo y 3-hidroxí-4-metoxifenilo. En detalle, 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo es un resto aralquilo sustituido especialmente preferente. Otros restos aralquilo sustituidos, especialmente preferentes, son, por ejemplo, 2-(p-metoxifenil)-etilo, 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etilo y 2-(3,4-metilendioxifenil)-etilo.

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I en los cuales como mínimo uno de los restos R^1 y R^2 tiene uno de los significados preferentes ante-

riormente indicados.

Algunos grupos de compuestos preferentes se pueden expresar por las siguientes fórmulas parciales Ia hasta Ip, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no designados con más detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, donde sin embargo

- 5 en Ia R^1 significa alqueniilo o alquinilo, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono;
- 10 en Ib R^1 significa alcoxialquilo o alqueniloxialquilo, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono;
- en Ic R^1 significa cicloalquilo con 3 - 8 átomos de carbono;
- en Id R^1 significa alilo, prepargilo, 2-alcoxi-etilo con 3 - 5 átomos de carbono, 2-aliloxi-etilo ó ciclo-pentilo;
- 15 en Ie R^2 significa alquilo o hidroxialquilo, en cada caso con 1 - 6 átomos de carbono, ó cicloalquilo con 3 - 8 átomos de carbono;
- 20 en If R^2 significa aralquilo insustituido o aralquilo sustituido en el resto arilo una hasta tres veces por alquilo, alcoxi, OH, F y/o Cl ó sencillamente por metilendioxi, en cada caso con un total de 7 - 15 átomos de carbono;
- en Ig R^2 significa isopropilo, terc.butilo, 2-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo ó 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo;
- en Ih R^2 significa isopropilo o terc.butilo;
- en Ii R^2 significa 2-feniletilo o 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo;
- 25 en Ij R^1 significa alqueniilo o alquinilo, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono y R^2 significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, fenil-alquilo con 7 - 10 átomos de carbono ó fenil-alquilo sustituido en el resto arilo una a tres veces por metoxi o sencillamente por metilendioxi, con un total de 9 - 13
- 30 átomos de carbono;

- 5 en Ik R^1 significa alilo, propargilo, 2-alcoxietilo con 3 - 5 átomos de carbono, 2-aliloxietilo o 2-ciclopentilo y R^2 significa isopropilo, terc.butilo, 2-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo ó 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo;
- en Il R^1 significa alilo o propargilo y R^2 significa isopropilo, terc.butilo, 2-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo ó 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo;
- 10 en Im R^1 significa alilo o propargilo y R^2 significa 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo;
- en In R^1 significa alcoxialquilo o alqueniloxialquilo con en cada caso 2 - 6 átomos de carbono ó cicloalquilo con 3 - 8 átomos de carbono y R^2 significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, fenil-alquilo con 7 - 10 átomos de carbono ó fenil-alquilo
- 15 sustituido en el resto arilo una hasta tres veces por metoxi o sencillamente por metilendioxi, con en total 9 - 13 átomos de carbono;
- en Io R^1 significa 2-alcoxietilo con 3 - 5 átomos de carbono, 2-aliloxietilo o ciclopentilo y R^2 significa isopropilo, terc.butilo, 2-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo ó 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo;
- 20 en Ip R^1 significa 2-alcoxietilo con 3 - 5 átomos de carbono ó 2-aliloxietilo y R^2 significa isopropilo o terc.butilo.

25 Los compuestos de fórmula I poseen como mínimo un átomo de carbono asimétrico y pueden contener en los sustituyentes R^1 y R^2 ulteriores átomos de carbono asimétricos. Se pueden presentar por lo tanto en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Por regla general se obtienen en la síntesis como racematos.


30 Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de fenoxi-amino-propanoles de fórmula I, así como

sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II



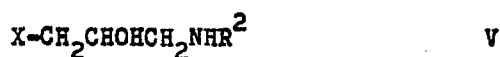
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



5 donde Ar significa el grupo R^1OCH_2 , uno de los restos Y y Z significa NH_2 , el otro de estos restos significa X, Q significa OH ó junto con X un átomo de oxígeno, X significa Hal, OH, un grupo OH funcionalmente modificado ó (en II) junto con Q un átomo de oxígeno y Hal significa Cl, Br ó I y R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, ó un fenol de fórmula general IV



10 donde Ar tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un aminoalcohol de fórmula general V



15 donde R^2 y X tienen los significados arriba indicados, ó un compuesto de fórmula general VI



20 donde W significa un resto reducible al grupo $\text{-CHOH-CH}_2\text{-NHR}^2$ y Ar y R^2 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un agente reductor, o porque un compuesto correspondiente a la fórmula general I, que sin embargo, adicionalmente, en lugar de uno o varios átomos de H, lleva uno o varios grupo(s) solvolítica o hidrogenolíticamente dissociables, se trata con un medio solvolizante o hidrogenolizante, y porque una base de fórmula I, en caso dado obtenida, median-

25

te tratamiento con un ácido se transforma en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

En los productos de partida de fórmulas II, III y V puede estar presente el resto X. Este resto es preferentemente Cl ó Br, además, también I, OH ó un grupo OH funcionalmente modificado. Bajo grupos OH funcionalmente modificados se entienden aquí especialmente los grupos OH esterificados reactivos, por ejemplo, alquilsulfoniloxi, preferentemente con 1 - 6 átomos de carbono, tal como metansulfoniloxi ó arilsulfoniloxi, preferentemente con 6 - 10 átomos de carbono, tales como bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi ó 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi.

La obtención de los compuestos de fórmula I se logra, por lo demás, según métodos en si conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York), y esto bajo condiciones tal y como son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Aquí se pueden emplear también las variantes en si conocidas, no mencionadas aquí con mas detalle.

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son en parte conocidos, en parte nuevos. Los productos de partida nuevos se pueden obtener según procedimientos en si conocidos, por regla general en analogía a los productos de partida conocidos.

Los productos de partida se pueden, si se desea, formar también in situ, de manera que no se aislen de la mezcla de reacción sino se hagan reaccionar inmediatamente a continuación a los compuestos de fórmula I.

A continuación tienen los restos R^1 , R^2 , Ar, Hal, G, W, X, Y y Z los significados indicados en las fórmulas I a VI siempre

y cuando no se indique expresamente otra cosa.

En detalle, los productos de partida de fórmula II son por regla general nuevos. Se obtienen, por ejemplo, por reacción de los fenoles de fórmula Ar-OH (IV) con compuestos de fórmula

5 X-CH₂-CHQ-CH₂Y (por ejemplo, epiclorohidrina, epibromohidrina). Las aminas primarias de fórmula II (Y = NH₂) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de epóxidos de fórmula II (Q e Y significan juntos un átomo de oxígeno) con amoníaco o con bencilamina así como a continuación eliminación hidrogenolítica del grupo bencilo. Los productos

10 de partida de fórmula III son por regla general conocidos. Las aminas de fórmula III (Z = NH₂) se pueden obtener de los correspondientes compuestos de halógeno de fórmula III (Z = Hal) por reacción con amoníaco o por reacción con bencilamina y a continuación disociación hidrogenolítica del grupo bencilo. Los compuestos de las fórmulas II

15 y III, en los cuales los restos Y ó Z significan grupos OH funcionalmente modificados, se pueden obtener por transformación funcional de los alcoholes correspondientes, por ejemplo, por reacción con haluros de alquilo o arilsulfonilo en presencia de piridina.

Los fenoles de fórmula IV son, por regla general, nuevos. Se pueden obtener por reacción de alcohol o-, m- ó p-hidroxibencílico con compuestos de fórmula R¹-X, preferentemente por eterización con los correspondientes alcoholes de fórmula R¹OH, que por regla general son conocidos. Los aminoalcoholes de fórmula V se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos de fórmula

25 X-CH₂CHQ-CH₂Y (preferentemente epóxidos tal como epiclorohidrina) con aminas de fórmula III (Z = NH₂).

En los productos de partida de fórmula VI significa el sustituyente W un resto reducible al grupo -CHOH-CH₂-NHR²; preferentemente uno de los grupos CO-CH₂-NHR² (= W¹), -CHOH-CH=NR² (= W²),

30 -CHOH-CH₂-N=R³ (= W³; el resto R³ significa un grupo alquilideno, hi-

droxialquilideno, cicloalquilideno, aralquilideno insustituido o sustituido como indicado en la definición de R^2) ó $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}-R^4$ ($= W^4$; R^4 significa un grupo reducible al grupo R^2 , por ejemplo, un resto correspondiente al grupo R^2 que sin embargo en lugar de dos átomos de hidrógeno lleva un C-C- adicional o un átomo de oxígeno, por ejemplo, alcanilo, oxoalquilo, alquenilo, hidroxialcanoilo ó hidroxialquenilo en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, oxocicloalquilo o cicloalquenilo con 3 - 8 átomos de carbono, arilalcanoilo insustituido o sustituido como indicado en la definición del resto R^2 , ariloxoalquilo o arilalquenilo con en cada caso 7 - 15 átomos de carbono).

Los compuestos de fórmula VI se obtienen, por ejemplo, por reacción de los fenoles de fórmula IV con compuestos de fórmula $X-\text{CH}_2-W$. Los productos de partida de fórmula VI ($W = W^1$) se pueden obtener, además, por reacción de compuestos de fórmula $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}-\text{CH}_2-X$ con aminas de fórmula $R^2-\text{NH}_2$, los compuestos de fórmula VI ($W = W^2$) por reacción de aldehidos de fórmula $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHO}$ con aminas de fórmula $R^2-\text{NH}_2$, los compuestos de fórmula VI ($W = W^3$) por reacción de aminas de fórmula $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ con aldehidos de fórmula $R^3=\text{O}$ y los compuestos de fórmula VI ($W = W^4$) por reacción de los compuestos de fórmula $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-X$ con aminas de fórmula $R^4-\text{NH}_2$.

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferentemente por reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III. Se pueden hacer reaccionar, por una parte, los epóxidos de fórmula II (Q e Y significan juntos un átomo de oxígeno), halogenoalcoholes de fórmula II (Q = OH, Y = Hal) ó dioles o sus derivados funcionales de fórmula II (Q = OH, Y = OH u OH funcionalmente modificado) con aminas de fórmula III (Z = NH_2), por otra parte, se pueden hacer reaccionar aminas de fórmula II (Q = OH, Y = NH_2) con compuestos de fórmula III (Z = X). Tiene preferencia la reacción de

los epóxidos mencionados con aminas de fórmula R^2-NH_2 .

La reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III se logra en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte adicional a temperaturas entre unos 0 y 200, preferentemente entre unos 20 y 120°C. Como disolventes inertes son adecuados aquellos que por la literatura se conocen para tales aminaciones, por ejemplo, agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano; hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo o tricloroetileno; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tal como dimetilformamida (DMF); sulfóxidos, tal como sulfoxido dimetílico (DMSO). También se pueden emplear mezclas de estos disolventes. Las aminas se emplean convenientemente como mínimo en proporción molar 1:1 o en exceso; si se emplean en exceso pueden servir entonces simultáneamente como disolvente. También es posible agregar una base adicional, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio o de potasio, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico. Si se parte de compuestos de partida constituidos de manera que en la reacción se disocie un mol de ácido (por ejemplo, de halohidrinas, con lo que se disocia ácido clorhídrico), entonces es conveniente emplear, bien una base adicional o un exceso de la amina.

En caso de que X signifique un grupo OH, pero también un grupo alquilo o arilsulfonilo, se puede recomendar también la adición de un catalizador ácido, por ejemplo, de un ácido inorgánico (tal como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico) y/o de un ácido orgánico (tal como ácido fórmico, acético, propiónico ó p-toluenosulfónico). Un exceso del ácido puede servir simultáneamente como disolvente.

Los tiempos de reacción necesarios se encuentran entre unos 10 minutos y 7 días, según los productos de partida empleados y la temperatura de reacción utilizada. También se puede trabajar bajo presión (hasta unas 200 atm.) y así acelerar la reacción.

5 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener además por reacción de los fenoles de fórmula IV con los aminoalcoholes de fórmula V. Por ejemplo, el fenol IV se puede transformar primeramente en una sal, por ejemplo, una sal de metal alcalino (sal de Li, Na ó K) El fenol se puede hacer reaccionar con un reactivo formador de sal
10 metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino (p.ej. Na). un hidruro o amida de metal alcalino (p.ej. LiH ó NaH, NaNH₂ ó KNH₂), un alcoholato de metal alcalino (donde la parte alcohol tiene preferentemente 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilato, etilato o terc.butilato de litio, sodio o potasio), un compuesto organometálico
15 co (por ejemplo butillitio, fenillitio o fenilsodio). un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal (por ejemplo del Li, Na, K ó Ca). La obtención del fenolato se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes. Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos (tales como hexano, benceno, tolueno o
20 xileno), éteres (por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, THF, dioxano o dietilenglicoldimetiléter), amidas (por ejemplo, DMF), alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), cetonas (por ejemplo, acetona o butanona). El fenol IV ó su sal se hace reaccionar con el compuesto V preferentemente en presencia de un diluyentes, por ejemplo, aquél
25 disolvente se se empleo para la obtención de la sal, pero que sin embargo se puede haber sustituido por otro disolvente o haber diluido con uno de estos. La reacción se efectúa por regla general a temperaturas entre unos -20 y 150^o, preferentemente entre 20 y 120^oC.

El fenolato se puede formar también in situ. En este
30 caso se dejan reaccionar el fenol IV y el compuesto V entre si en pre-

sencia de una base. Un método especialmente preferente consiste en calentar los compuestos IV y V juntos en una solución alcoholico-acuosa de hidróxido sódico durante unas 5 hasta 15 horas.

5 Para la obtención de los compuestos de fórmula I se puede, además, reducir un compuesto de fórmula VI.

Como agentes de reducción son adecuados, por ejemplo, los hidruros de metal complejos. Además, los compuestos de fórmula VI se pueden reducir con ayuda de hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

10 De entre los hidruros de metal complejos tienen preferencia el hidruro de sodio-boro y el hidruro de litio-aluminio. Convenientemente se trabaja en un disolvente usual, con NaBH_4 preferentemente en un alcohol tal como metanol o etanol, con LiAlH_4 preferentemente en un éter tal como dietil- ó di-n-butiléter, THF ó etilenglicoldimetiléter. Las temperaturas de reacción se encuentran por
15 regla general entre unos -80° y 150° , preferentemente entre unos 15° y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

Para las hidrogenaciones catalíticas son adecuados como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de níquel y cobalto, además, los catalizadores de metal noble y los catalizadores mixtos, tal como óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, platino o paladio sobre carbón, paladio sobre carbonato cálcico o carbonato de estroncio) o como catalizadores de metal de partícula fina. Los catalizadores de níquel y cobalto se emplean convenientemente como metales
20 Raney, el níquel también sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte.

Se puede hidrogenar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperaturas mas elevadas y/o presión mas alta.
30 Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a

temperaturas entre -80 y $+150^{\circ}$, en primer lugar entre temperatura ambiente y $+100^{\circ}\text{C}$. La reacción se efectúa convenientemente en el margen ácido, neutro o básico y en presencia de un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, n.butanol, acetato de etilo, dioxano, ácido acético o THF; también se pueden emplear mezclas de estos disolventes entre si. En la hidrogenación catalítica de las aminocetonas de fórmula VI ($W = W^1$) tienen preferencia como catalizadores el óxido de cobre-cromo y los metales Raney.

Si como medio de reducción se emplea hidrógeno nascente, éste se puede producir, por ejemplo, por tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de zinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o otro metal alcalino en un alcohol tal como etanol, isopropanol, butanol, alcohol amílico o isoamílico o fenol. Además se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en solución alcalino-acuosa, en caso dado bajo adición de etanol. También la amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa son adecuadas para la producción de hidrógeno nascente. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empujándose convenientemente una fase acuosa y una fase benceno o tolueno. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran, por ejemplo, entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

Los fenoxi-amino-propanoles de fórmula I se obtienen además por solvólisis o hidrogenólisis de un compuesto que corresponde a la fórmula I pero que sin embargo adicionalmente en lugar de uno o varios átomos de H lleva uno o varios grupos solvolítica o hidrogenolíticamente dissociables.

Como productos de partida para esta variante del procedimiento son especialmente adecuados los compuestos de fórmula gene-

5 ral $\text{Ar-O-CH}_2\text{-CHOR}^5\text{-CH}_2\text{-NR}^2\text{R}^6$ (VII), donde el resto R^5 significa H o un grupo protector hidroxí y el resto R^6 significa H o un grupo protector amino, los restos R^5 y R^6 sin embargo no pueden significar simultaneamente H, y Ar y R^2 tienen los significados mas arriba indicados.

10 Las expresiones "grupo protector hidroxí" y "grupo protector amino" son generalmente conocidas y se refieren a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxí o un grupo amino contra reacciones químicas (bloquearlos) pero que son fáciles de retirar después de haberse efectuado la reacción química deseada en otro lugar de la molécula. Como estos grupos protectores según la variante del procedimiento de la presente invención se retiran, su clase y tamaño por lo demás no son críticos. Preferentemente significan R^5 y/o R^6 sin embargo acilo con 1 - 20, especialmente 1 - 8 átomos de carbono (por ejemplo, alcanilo, tal como acetilo, arilo, tal como benzoilo, aralcanilo tal como fenilacetilo, alcoxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, aralquilocarbonilo, tal como benciloxycarbonilo, arilsulfonilo, tal como p-toluenosulfonilo) ó bencilo en caso dado sustituido (por ejemplo, bencilo, p-nitrobencilo, trifenilmetilo).

20 Una solvólisis de estos compuestos se logra convenientemente por la acción de un disolvente, tal como agua (hidrólisis) o de un alcohol con preferentemente 1 - 4 átomos de carbono (alcohólisis) en presencia de un catalizador ácido o básico, por ejemplo, de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, de un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio, potasio, calcio, bario, plomo o plata, o de una sal metálica o amónica, tal como carbonato sódico o potásico o cloruro amónico. Como alcoholes sirven preferentemente metanol, etanol o isopropanol; también se pueden emplear mezclas de agua con uno de estos alcoholes. La solvólisis se efectúa
30 convenientemente a temperaturas entre unos C y unos 120°C .

Una hidrogenólisis se puede realizar por ejemplo, bajo las condiciones arriba indicadas para la hidrogenación catalítica, convenientemente en un catalizador de níquel Raney a temperaturas entre unos 20 y 100° y presiones entre 1 y 10 atmósferas.

5 Una base de fórmula I se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración los ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, 10 tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido fosfórico, tal como ácido ortofosfórico, además, ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, 15 ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenil-propiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etandisulfónico, 20 ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalin-mono- y -disulfónicos. Las bases libres de fórmula I se pueden, si se desea, liberar de sus sales por tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.

25 Los compuestos de fórmula I se presentan generalmente en forma racémica. Si los compuestos presentan dos o más centros de asimetría entonces se obtienen en la síntesis por lo general como mezclas de racematos de las cuales se pueden aislar los distintos racematos por ejemplo por repetidas recristalizaciones en disolventes 30 adecuados y obtener en forma pura.

Los racematos obtenidos se pueden separar según métodos conocidos, mecánica o químicamente, en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forman diestereoisómeros de la mezcla racémica por reacción con un medio de separación ópticamente activo. Como medio de separación son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, β -camfersulfónico, mandélico, málico o láctico.

Además es posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos arriba descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos llevándolos junto con como mínimo un excipiente o sustancia auxiliar y, si se desea, junto con una o varias posteriores sustancias activas a una forma de dosificación adecuada. Los preparados así obtenidos se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración las sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, carbohidratos tales como lactosa o féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o gotas, para la aplicación rectal los supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también se pueden liofilizar y emplear los liofilizados obtenidos, por

ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazónantes y/o aromatizantes. Si se desea también pueden contener una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, una o varias vitaminas.

Las sustancias de la presente invención se administran por regla general en analogía a los medios cardíacos y circulatorios conocidos que se encuentran en el mercado, especialmente los bloqueadores de los β -receptores, preferentemente en dosificaciones entre unos 0,5 y 200 mg, especialmente entre 2 y 50 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,01 y 4 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende sin embargo de los mas distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del sexo, de la alimentación desde el momento de la administración y via de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación del medicamento y de la gravedad de la enfermedad en cada caso para el cual valga la terapia. Tiene preferencia la aplicación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionado en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

En los ejemplos siguientes significa "elaboración usual": Si es necesario, se agrega agua, se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, cloroformo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

"Fumarato" significa la sal neutra (de 2 moles de

base y 1 mol de ácido fumárico).

Ejemplo 1

Una mezcla de 22 g de 1-(p-aliloximetilfenoxi)-2,3-epoxipropano oleinoso en bruto [obtenible calentando durante 4 horas alcohol p-hidroxibencílico con alcohol alílico a 150° y reacción del fenol p-aliloximetílico obtenido (p.eb. 123-125°/0,01 mm) con epiclo-

5 rohidrina] y 20 g de 3,4-dimetoxifeniletilamina se agita durante 12 horas a 25°. El 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino]-propan-2-ol obtenido se mezcla con 60 cc de etanol, se

10 separa por filtración y se recristaliza en isopropanol. Hidrocloruro, p.f. 126°C.

Ejemplos 2 hasta 27

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de

1-(o-aliloximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

15 1-(m-aliloximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

1-(p-aliloximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

20 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

2-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano

(en cada caso obtenible de alcohol o-, m- ó p-hidroxibencílico por eté-
rización con el correspondiente alcohol y ulterior reacción con
epiclorohidrina)

25 por reacción con 2-feniletilamina, 1,1-dimetil-2-feniletilamina ó
2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina: el

2. 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol,
fumarato, p.f. 93°;

3. 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
4. 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol, fumarato, p.f. 110°;
- 5 5. 1-(m-aliloximetil-fenoxi)-(2-feniletilamino)-propan-2-ol;
6. 1-(m-aliloximetil-fenoxi)-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
7. 1-(m-aliloximetil-fenoxi)- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
- 10 8. 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol, hidrocioruro, p.f. 150°;
9. 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol, hidrocioruro, p.f. 142°;
10. 1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol, fumarato, p.f. 85°;
- 15 11. 1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
12. 1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol, fumarato, p.f. 115°;
- 20 13. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol;
14. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
15. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
- 25 16. 1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol;
17. 1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
18. 1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
- 30

19. 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol;
20. 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
- 5 21. 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino- γ -propan-2-ol, hidrocloreuro, p.f. 126°;
22. 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol;
23. 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol, fumarato, p.f. 115°;
- 10 24. 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino- γ -propan-2-ol, fumarato, p.f. 95°;
25. 1-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-3-(2-feniletilamino)-propan-2-ol;
26. 1-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-propan-2-ol;
- 15 27. 1-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino- γ -propan-2-ol, hidrocloreuro, p.f. 127°.

Ejemplo 28

Una solución de 22 g de 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano y 33 cc de isopropilamina en 45 cc de etanol se deja reposar durante 15 horas a 20°. Se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa se pone alcalina y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol; fumarato, p.f. 106°.

20

25

Ejemplos 29 a 54

Análogo al ejemplo 28 se obtienen de los epóxidos indicados en los ejemplos 2 a 27 e isopropilamina, terc.butilamina

- o 1-metil-2-hidroxietilamina:
29. 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol;
30. 1-(o-aliloximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxietilamino)-propan-2-ol;
- 5 31. 1-(m-aliloximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 90°;
32. 1-(m-aliloximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol;
33. 1-(m-aliloximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxietilamino)-propan-2-ol;
- 10 34. 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 103°;
35. 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 148°;
36. 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxietilamino)-propan-2-ol;
- 15 37. 1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 177°;
38. 1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 166°;
- 20 39. 1-(o-propargiloximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxietilamino)-propan-2-ol;
40. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 95°;
41. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 115°;
- 25 42. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxietilamino)-propan-2-ol;
43. 1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 90°;
- 30 44. 1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol,

- fumarato, p.f. 132°;
45. 1-(o-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol;
- 5 46. 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 100°;
47. 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol hemifumarato, p.f. 105°;
48. 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol;
- 10 49. 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-2-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 92°;
50. 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 122°;
- 15 51. 1-(o-2-aliloxietoximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol,
52. 1-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, hidrocioruro, p.f. 124°;
53. 1-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol, hidrocioruro, p.f. 128°;
- 20 54. 1-(o-ciclopentoximetil-fenoxi)-3-(1-metil-2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol.

Ejemplos 55 a 73

Análogo al ejemplo 28 se obtienen de 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano con las aminas correspondientes:

- 25 55. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-metilamino-propan-2-ol;
56. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-hexilamino)-propan-2-ol;
57. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(3-hidroxi-2-hexilamino)-propan-2-ol;
58. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-ciclopropilamino-propan-2-ol;

59. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-ciclopentilamino-propan-2-ol;
60. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-ciclohexilamino-propan-2-ol;
61. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-ciclooctilamino-propan-2-ol;
62. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-bencilamino-propan-2-ol;
- 5 63. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-p-toliletilamino)-propan-2-ol;
64. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(1-metil-3-fenil-propilamino)-
propan-2-ol;
65. 1-(2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-p-metoxi-feniletilamino)-pro-
pan-2-ol;
- 10 66. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxifenil)-
etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
67. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-p-hidroxifenil-etilamino)-
propan-2-ol;
68. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-p-fluorfenil-etilamino)-
15 propan-2-ol;
69. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-(2-p-clorofenil-etilamino)-pro-
pan-2-ol;
70. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxfenil)-
etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
- 20 71. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3-metoxi-4-hidroxifenil)-
etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
72. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{1,1}$ -dimetil-2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
73. 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{1,1}$ -dimetil-4-(3,4,5-trimeto-
25 xifenil)-butilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol.

Ejemplo 74

Una mezcla de 25,7 g de 1-cloro-3-(p-aliloximetil-fenoxi)-propan-2-ol y 50 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina se calienta durante 18 horas a 100°, se enfría y se elabora en la forma

usual. Se obtiene el 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol. Hidrocloruro, p.f. 126°.

Ejemplos 75 a 83

Análogo al ejemplo 74 se obtienen de

- 5 1-cloro-3-(p-viniloximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 1-cloro-3-(p-2-hexen-1-ilo-oximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 1-cloro-3-(p-etiniloximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 1-cloro-3-(p-5-hexin-1-ilo-oximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 1-cloro-3-(p-2-butoxi-etoximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 10 1-cloro-3-(p-2-viniloxi-etoximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 1-cloro-3- $\sqrt{p-2-(2-buten-1-ilo-oxi)-etoximetil-fenoxi}$ $\sqrt{7}$ -propan-2-ol,
 1-cloro-3-(p-ciclopropiloximetil-fenoxi)-propan-2-ol,
 1-cloro-3-(p-ciclohexiloximetil-fenoxi)-propan-2-ol
 con 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina:
- 15 75. 1-(p-viniloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -
 propan-2-ol;
 76. 1-(p-2-hexen-1-ilo-metil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-
 amino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
 77. 1-(p-etiniloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -
 20 propan-2-ol;
 78. 1-(p-5-hexin-1-ilo-oximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-
 amino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
 79. 1-(p-2-butoxi-etoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-
 amino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
- 25 80. 1-(p-2-viniloxi-etoximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-
 amino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol;
 81. 1- $\sqrt{p-2-(2-buten-1-ilo-oxi)-etoximetil-fenoxi}$ $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-
 fenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol
 82. 1-(p-ciclopropiloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-

amino-7-propan-2-ol;

83. 1-(p-ciclohexiloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-7-propan-2-ol.

Ejemplo 84

5 Una mezcla de 22,3 g de 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol [obtenible por reacción de 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-2,3-epoxipropano con NH_3], 13,8 g de carbonato potásico, 27 g de bromuro 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilico y 100 cc de n-butanol se hierva bajo agitación durante 24 horas. Se separa por succión, el
10 filtrado se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-7-propan-2-ol, hidrocloreuro, p.f. 126°.

Ejemplo 85

15 Una mezcla de 16,4 g de p-aliloximetil-fenol, 27,4 g de 1-cloro-2- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-7-propan-2-ol [obtenible de epiclorohidrina y 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina], 8 g de hidróxido sódico, 400 cc de etanol y 20 cc de agua se calienta durante 10 horas a 100°. Se evapora hasta sequedad, se trata con ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo, se separa, la fase acuosa se
20 pone alcalina con lejía sódica, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-7-propan-2-ol, hidrocloreuro, p.f. 126°.

Ejemplo 86

25 Una mezcla de 39,9 g de 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-7-acetona (obtenible de p-aliloximetilfenol y 1-bromo-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-7-propan-2-ona) 4 g de NaBH_4 y 2 litros de metanol se agita a 25° durante 3 horas.

Se elabora en forma usual y se obtiene el 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol, hidrocioruro, p.f. 126°.

Ejemplo 87

5 Una solución de 42,8 g de N-(2-hidroxi-3-o-ciclopentiloximetil-fenoxi-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamida $\sqrt{7}$ obtenible de cloruro 3,4-dimetoxi-fenilacetílico y 1-(o-ciclopentiloximetilfenoxi)-3-amino-propan-2-ol $\sqrt{7}$ en 600 cc de THF se gotea bajo agitación a una suspensión de 10 de LiAlH₄ en 500 cc de éter absoluto.

10 Se hierve aun durante 20 horas, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(o-ciclopentiloximetil-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol, hidrocioruro, p.f. 127°.

Ejemplo 88

15 Una solución de 10 g de 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-isopropilidenamino-propan-2-ol $\sqrt{7}$ obtenible por reacción de 1-(p-2-isopropoxietoximetilfenoxi)-2,3-epoxipropano con amoníaco a 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol y ulterior reacción con acetona $\sqrt{7}$ en 250 cc de etanol se hidrogena en 0,5 g de níquel Raney a 25° y 1 atmósfera hasta la recepción de 1 val de H₂.

20 Se filtra, se evapora y se obtiene el 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 100°.

Ejemplo 89

25 10 g de N- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-propil $\sqrt{7}$ -N-isopropil-acetamida $\sqrt{7}$ obtenible por reacción de Na-p-(2-isopropoxietoximetil)-fenolato con N-(2-hidroxi-3-bromo-propil)-N-isopropil-acetamida $\sqrt{7}$ se hierven con 250 cc de ácido clorhídrico al 20 %, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene

el 1-(p-2-isopropoxietoximetil-fenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 100°.

Ejemplo 90

5 10 g de 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-2-acetoxi-3-terc.butilamino-propano [obtenible de Na-o-(2-metoxietoximetil)-fenolato y 1-bromo-2-acetoxi-3-terc.butilamino-propano] se hierven con 250 cc de NaOH etanólico al 10 % durante 2 horas, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol, fumarato, p.f. 115°.

10 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen aminas de fórmula I o sus sales de adición de ácido:

Ejemplo A: Tabletas

15 Una mezcla de 1 kg de hidrocloreuro de 1-(p-aliloximetil-fenoxi)-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino]-propan-2-ol, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

20 Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se dotan de un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas

25 2 kg de fumarato de 1-(o-2-metoxietoximetil-fenoxi)-3-terc.butilamino-propan-2-ol se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sus-

tancia activa.

Ejemplo D: Ampollas

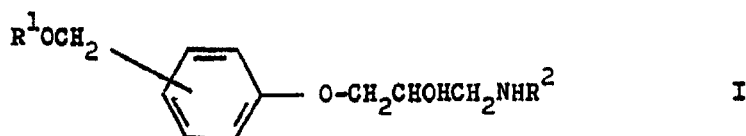
Una solución de 1 kg de fumarato de 1-(o-aliloxime-
til-fenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propan-2-ol en 30 li-
5 tros de agua dos veces destilada se filtra en forma esteril, se llena
en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en
forma esteril. Cada ampolla contiana 1 mg de sustancia activa.

En forma análoga se obtienen tabletas, grageas, cáps-
ulas y ampollas que contienen una o varias de las demás sustancias
10 activas de fórmula I y/o sus sales de adición ácido fisiológicamente
compatibles.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
asi como la forma de realizarlo en la practica, debe hacerse constar
que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de
15 modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamen-
tal.

Reivindicaciones

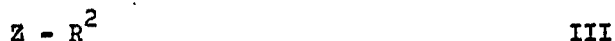
1. Procedimiento para la obtención de fenoxi-amino-propanoles de fórmula general I



5 donde R^1 significa alquenoilo, alquinoilo, alcoxi-alquilo o alquenoiloxi-alquilo, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono, o cicloalquilo con 3 - 8 átomos de carbono y R^2 significa alquilo o hidroxialquilo, en cada caso con 1 - 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 - 8 átomos de carbono, aralquilo insustituido o aralquilo sustituido en el
10 resto arilo una hasta tres veces por alquilo, alcoxi, OH, F y/o Cl o simplemente por metilendioxi, con en cada caso 7 - 15 átomos de carbono, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



20 donde Ar significa el grupo $\text{R}^1\text{OCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$, uno de los restos Y y Z significa NH_2 , el otro de estos restos significa X, Q significa OH ó junto con X un átomo de oxígeno, X significa Hal, OH, un grupo OH funcionalmente modificado ó (en II) junto con Q un átomo de oxígeno y Hal significa Cl, Br ó I, y R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, o un fenol de fórmula general IV

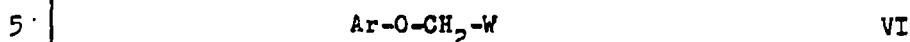


donde Ar tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar

con un aminoalcohol de fórmula general V



donde R^2 y X tienen los significados arriba indicados, ó un compuesto de fórmula general VI



donde W significa un resto reducible al grupo $-\text{CHOH-CH}_2\text{-NHR}^2$ y Ar y R^2 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un agente reductor, o porque un compuesto correspondiente a la fórmula general I, que, sin embargo, adicionalmente, en lugar de uno o varios átomos de H lleva uno o varios grupos solvolítica o hidrogenolíticamente dissociables, se trata con un medio solvolizante o hidrogenolizante, y porque una base de fórmula I, en caso dado obtenida, se transforma mediante tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10

15 2. Procedimiento para la obtención de fenoxi-amino-propanoles tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 OCT 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG
J. M. GÓMEZ ASERO Y COMPA
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

Ag