

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de la Propiedad Industrial con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

9.ENE.1979

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	471.794	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	17-7-1978	

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 26 44 833.9	5-10-1976	R.F.A.

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/C07D;A61K	No. 462.868

67 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILENAMINOPROPANOS, RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

68 SOLICITANTE (S)

C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/559 Verf. b-Div. I)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, R.F.A.

69 INVENTOR (ES)

Dr. Herbert Köppe, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Kurt Schromm, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Gojko Muacevic

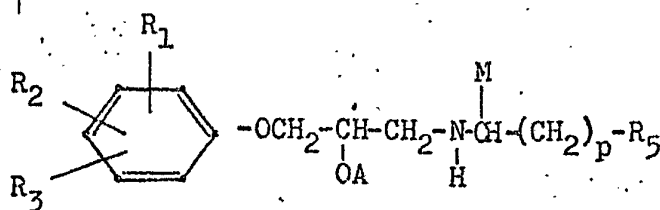
70 TITULAR (ES)

71 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-69.540)

jga

1 El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholen-aminopropanos, racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general



10 y sus sales por adición de ácido.

En esta fórmula:

15  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, un grupo alcohol recto o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi alcohol con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenoil o alquinoil con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenoiloxi o alquinoiloxi con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol o cicloalcoxi (eventualmente) puenteado y/o insaturado con 3 a 12 átomos de carbono, un radical con la fórmula

20 parcial  $(CH_2)_x-A'$  en que x significa cero o un número entero de 1 a 3, y  $A'$  significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial  $-COOR_6$ , en que  $R_6$  significa hidrógeno o un radical alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o

25

30

- 1 aromático de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$  ó  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ , significando  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  hidrógeno, alcoholo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi de bajo peso molecular, (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi), eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, alcoholo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o un radical con la fórmula parcial  $\text{NH}-\text{R}_9$  o  $\text{N}-\text{alcohol}-\text{R}_9$ , en que  $\text{R}_9$  significa grupos alcoholo o grupos acilo inferiores tales como los grupos  $\text{CH}_3\text{SO}_2^-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{SO}_2^-$ , alcohol- $\text{O}-\text{CO}-$ , o los grupos  $-\text{CONH}-\text{alcoholo}$ ,  $\text{CON}(\text{alcoholo})_2$ ,  $-\text{CONH}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  así como  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$ ;
- 5
- 10  $\text{R}_2$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxí o amino o, conjuntamente con  $\text{R}_3$ , las agrupaciones divalentes:
- 15  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  ó  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3-$ , preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;
- 20  $\text{R}_3$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi
- 25
- 30

1

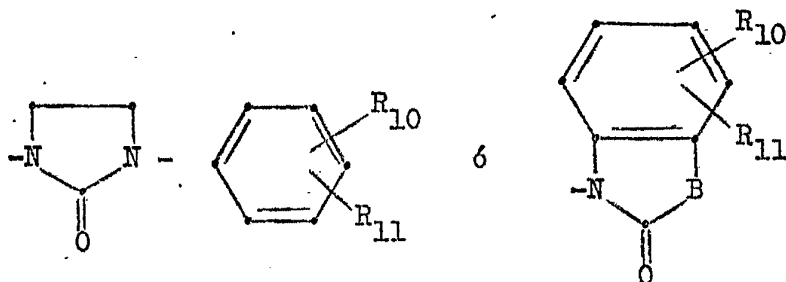
o un grupo OH;

M significa hidrógeno o metilo;

p significa un número entero de 1 hasta 4;

R<sub>5</sub> significa los grupos heterocíclicos

5



6

10

en que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carboxamido, o representan un grupo divalente con la fórmula parcial -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O- (y = 1 ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra, y

15

20

B significa un radical divalente de la fórmula parcial  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{NR}_{12} \\ \diagdown \end{array}$  (R<sub>12</sub> = hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno, alquinilo, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido), o -OCH<sub>2</sub>- (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

25

Alcoholen significa un grupo alcoholeno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono.

Caso de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ó R<sub>3</sub> signifiquen un grupo alcoholo o alcoxi, entran en consideración para ello en primer término los grupos metilo o metoxi, etilo o etoxi, o bien isopropilo o isopropoxi, y valores adecuados para

30

1  $R_1$  en el significado de grupos alquienilo o alquinilo o  
grupos alqueniloxi o alquiniloxi son los grupos vinilo,  
alilo, etinilo, aliloxi o propargiloxi. Grupos cicloalco-  
5 hilo o cicloalcoxi apropiados para  $R_1$  son, por ejemplo,  
los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi o  
adamantilo. Un valor apropiado para  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$  en el sig-  
nificado de halógeno, es, por ejemplo, flúor, cloro o bro-  
mo, y además también yodo.

10 Cuando  $R_1$  significa un grupo acilo, entran en  
consideración para ello, por ejemplo, los radicales aceti-  
lo, propionilo, butirilo o isobutirilo, un radical fenace-  
tilo, benzoílo o naftoílo eventualmente sustituido en el  
grupo fenilo con halógeno, con grupos alcohol inferior,  
nitro, ciano y/o carboxilo. Los mismos grupos pueden ser  
15 tomados en consideración también para la esterificación  
del grupo 2-hidroxilo en la cadena lateral propano, es  
decir para A.

20 Si  $R_1$  representa un radical aciloxi o acilamino,  
en éste el radical acilo puede ser corporeizado por los  
radicales acilo específicamente expuestos en el párrafo  
precedente.

Si  $R_3$ , juntamente con  $R_2$ , representa el grupo  
-OCH<sub>2</sub>-O-, se trata preferiblemente del grupo 3,4-OCH<sub>2</sub>-O-.

25 Un valor apropiado para el grupo alcoholeno fi-  
jado a  $R_5$  es, por ejemplo, el radical etileno, trimetile-  
no, tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-metil-  
etileno ó 2-metiletileno.

Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenaminopropa-  
nos según el invento poseen por lo menos un átomo de car-  
30 bono asimétrico, a saber en el grupo -CHOH de la cadena

1 lateral propano. Por lo tanto, éstos pueden presentarse en  
forma racémica u ópticamente activa. El desdoblamiento del  
racemato en los isómeros ópticamente activos puede efec-  
5 tuarse de manera en sí conocida mediante ácidos auxiliares  
ópticamente activos, usuales, tales como ácido dibenzoil-  
o di-paratoluil-D-tartárico, ácido D-3-bromo-canfosulfóni-  
co o ácido (-)-2,3,4,5-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulóni-  
co, pudiéndose añadir por ejemplo tras la primera crista-  
lización, también un agente solubilizador (por ejemplo  
10 alilamina en éter de petróleo). Sin embargo, se pueden ob-  
tener también compuestos ópticamente activos por empleo de  
un material de partida que ya sea ópticamente activo. Se  
hace además referencia al hecho de que el efecto farmaco-  
lógico (preferiblemente la actividad bloqueadora  $\beta$ -adre-  
15 nérgica) es usualmente más intensa en aquella forma ópti-  
camente activa que tiene la configuración absoluta "S".

Una sal por adición de ácido apropiada del com-  
puesto según el invento es, por ejemplo, una sal que se  
puede obtener por reacción con un ácido inorgánico, tal  
20 como por ejemplo un clorhidrato, bromhidrato, fosfato o  
sulfato; o también una sal, que se puede obtener por reac-  
ción con un ácido orgánico, tal como por ejemplo un metan-  
sulfonato, maleato, acetato, oxalato, lactato, tartrato,  
8-cloroteofilinato, salicilato, citrato,  $\beta$ -naftoato, adi-  
25 pato, 1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) o una sal,  
que se deriva de una resina sintética ácida tal como, por  
ejemplo, de una resina de poliestireno sulfonada.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sa-  
les por adición de ácido fisiológicamente compatibles han  
30 manifestado en el ensayo con animales una combinación de

1 propiedades  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenolíticas. Por lo tanto, entran  
en consideración para el empleo en diferentes sectores te-  
rapéuticos. Así, por ejemplo, pueden ser empleados para  
5 el tratamiento o profilaxia de enfermedades de los vasos  
coronarios y para el tratamiento de arritmias cardiacas,  
especialmente de taquicardias, en la medicina humana. En  
tal caso, el efecto es más intenso que el de los prepara-  
dos comerciales conocidos (por ejemplo del Propranolol o  
del Toliprolol). Es extraordinariamente importante desde  
10 el punto de vista terapéutico, también, la posibilidad del  
tratamiento de cuadros de enfermedad hipertensos. Comparado  
con  $\alpha$ -bloqueadores conocidos, tales como por ejemplo la  
Fentolamina, resulta en este caso la ventaja de una taqui-  
cardia esencialmente menor, o de la carencia de la misma.  
15 Un tercer sector de empleo es la utilización como agentes  
antidepresivos, es decir la posibilidad del tratamiento  
de enfermedades del círculo de formas de presentación de-  
presivas.

20 Una sustancia extraordinariamente eficaz como  
agente  $\beta$ -adrenolítico (aproximadamente 10 a 12 veces más  
intenso que el Propranolol) con claro efecto inherente  
bradicardiaco por vía oral es también el 1-(2-bromofenoxi)-  
-3-N-bencimidazoloni-3-propilamino)-propanol-(2) en forma  
de sus sales por adición de ácido, por ejemplo como clor-  
25 hidrato (la experimentación se efectuó con un cobaya en  
narcosis con uretano).

Otras sustancias con resultados farmacológicos  
llamativos en los sectores precedentemente indicados se  
exponen seguidamente:

30

a) Sustancias con  $\beta$ -adrenólisis sobresaliente

1 b) Sustancias con hipotensión y/o bradicardia pronunciadas

1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ 2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

5 1-(3-metilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ 2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ 3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

10 1-(2,6-dimetilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-N-bencimidazoloni-  
nil)-propilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-N-bencimidazoloni-  
nil)-propilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

1-(2-bromofenoxi)-3- $\sphericalangle$ (1-metil-2-N-bencimidazoloni-  
nil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

15 1-(3-metilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ (1-metil-2-N-bencimidazoloni-  
nil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

1-(2,4-diclorofenoxi)-3- $\sphericalangle$ (1-metil-2-N-bencimidazoloni-  
nil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

20 Una sustancia con propiedades antidepresivas es,  
por ejemplo, el 1-(2,6-diclorofenoxi-3-(N-bencimidazoloni-  
nil-3)-propilamino-1)-propanol-(2).

25 La dosis individual de las sustancias según el  
invento se encuentra entre 1 y 500 mg, preferiblemente en-  
tre 2 y 200 mg (por vía oral) o entre 1 y 20 mg (por vía  
parenteral).

Las sustancias activas de acuerdo con el inven-  
to pueden ser llevadas a las formas de administración ga-  
lénicas usuales, tales como tabletas, grageas, soluciones,  
emulsiones, polvos, cápsulas o formas de liberación retar-  
dada; pudiendo hacerse uso para su preparación de las sus-

1 tancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de los  
métodos de fabricación usuales. Tabletas adecuadas pueden  
obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas  
5 con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes  
diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fos-  
fato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales co-  
mo fécula de maíz o ácido alginico, aglutinantes, tales  
como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como  
estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un  
10 efecto de liberación retardada, tales como carboxipolime-  
tileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulo-  
sa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias  
capas. Correspondientemente, se pueden preparar grageas  
15 revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las ta-  
bletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos  
para grageas, por ejemplo coloidón, o goma laca, goma ará-  
biga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un  
efecto de liberación retardada, o con el fin de evitar in-  
20 compatibilidades, el núcleo puede consistir también en va-  
rias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas,  
para lograr un efecto de liberación retardada, puede con-  
sistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias  
auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

25 Zumos de las sustancias activas o combinaciones  
de sustancias activas según el invento pueden contener adi-  
cionalmente también un agente edulcorante, tal como saca-  
rina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente  
mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas,  
30 tales como vainillina o extracto de naranja.

1                    Estos pueden contener además sustancias auxi-  
liares de suspensión o agentes espesantes, tales como car-  
boximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejem-  
5                    plo productos de condensación de alcoholes grasos con  
óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como  
para-hidroxibenzoatos.

10                   Las soluciones para inyección son preparadas de  
modo usual, por ejemplo, con adición de agentes para con-  
servación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabili-  
zadores, tales como complexonas, y son envasadas en fras-  
cos para inyección o ampollas.

15                   Las cápsulas que contienen sustancias activas o  
combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas,  
por ejemplo, mezclando las sustancias activas con exci-  
pientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsu-  
lando en cápsulas de gelatina.

20                   Supositorios apropiados pueden ser preparados  
por ejemplo mezclando las sustancias activas o combina-  
ciones de sustancias activas previstas para ello con agen-  
tes excipientes usuales, tales como grasas neutras o poli-  
etilenglicol o derivados de éste.

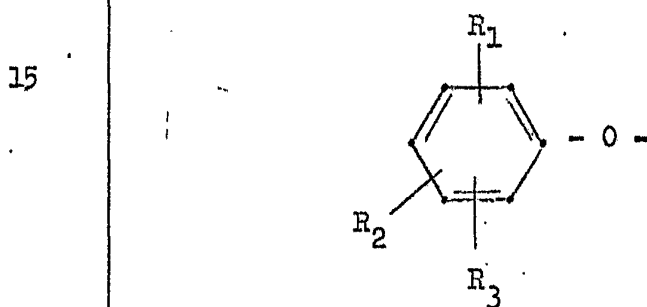
25                   Los compuestos de acuerdo con el invento son  
apropiados también para la combinación con otras sustan-  
cias farmacodinámicamente activas, tales como, por ejemplo,  
agentes dilatadores de la coronaria tales como Dipirida-  
mol, agentes simpaticomiméticos, tales como Isoprenalina  
u Orciprenalina, cardioglicósidos o tranquilizantes, ta-  
les como Clorodiazepóxido, Diazepam u Oxazepam, vasodila-  
tadores tales como trinitrato de glicerilo o dinitrato de  
30                   isosorbida, agentes diuréticos tales como, por ejemplo,

1 Clorotiazida, agentes hipotensores tales como Clonidina, Reserpina o Guanetidina, agentes antiparkinson, tales como Benzhexol, o  $\alpha$ -bloqueadores tales como Fentolamina.

5 Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenamino-propanos de acuerdo con el invento pueden ser preparados por todos los procedimientos químicos que han encontrado ya utilización para la preparación de 1-ariloxi-2-hidroxi-3-amino sustituido-propanos conocidos, constituidos de manera análoga.

10 Así, por lo tanto, la síntesis de los nuevos compuestos puede efectuarse combinando entre sí los 4 siguientes radicales:

1: Un radical ariloxi de la fórmula



20 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados.

2. Una cadena lateral 2-hidroxi-propileno (eventualmente esterificada) de la fórmula

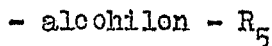


3. Un radical imino de la fórmula



30 en que  $R_4$  tiene los significados arriba designados.

1 4. Un grupo heterocíclico de la fórmula

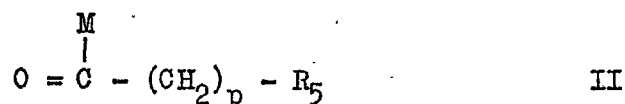


en donde alcoholon y  $R_5$  tienen los significados antes mencionados.

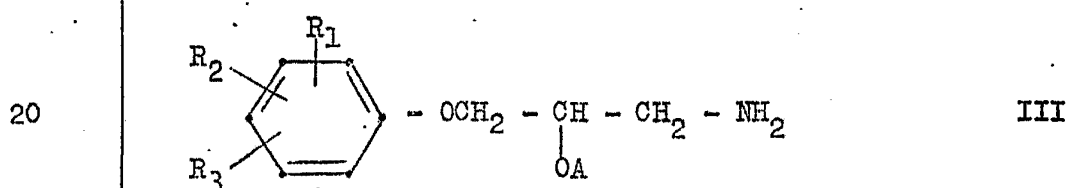
5 Las diferentes etapas intermedias pueden realizarse en principio en cualquier orden de sucesión deseado.

En particular, esto se expresa en el siguiente procedimiento concreto.

10 Aminación reductiva de compuestos de la fórmula general



15 en donde M significa hidrógeno o metilo y  $R_5$ , así como p, tienen los significados antes mencionados, con aminas primarias (eventualmente esterificadas en el grupo 2-OH de la cadena lateral propano), de la fórmula general

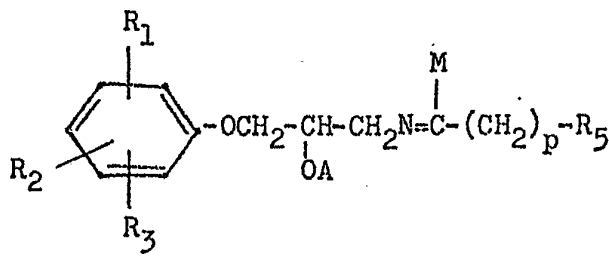


25 en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados. Se utilizan agentes hidrogenantes usuales tales como  $\text{LiAlH}_4$ , SDMA o hidrogenación catalítica.

La síntesis puede partir también de las bases de Schiff, que aparecen como etapa intermedia, de la fórmula general

1

5



IV

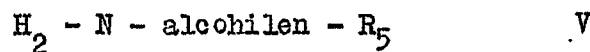
10

en donde  $\text{R}_1$  hasta  $\text{R}_3$ ,  $\text{M}$ ,  $p$  y  $\text{R}_5$  tienen los significados antes mencionados. El procedimiento es menos apropiado para la preparación de los compuestos de la fórmula general I en los cuales los sustituyentes  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y/o  $\text{R}_3$  son sensibles frente a agentes reductores, por ejemplo contienen un enlace  $\text{C=C}$  insaturado,  $\text{-C=N}$  o  $\text{C=O}$ .

15

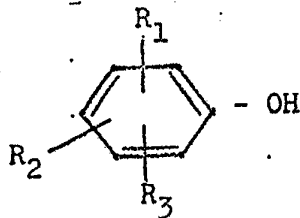
Los compuestos de las fórmulas generales II hasta IV, utilizados como productos intermedios, ya son en parte conocidos. Caso de que todavía no sean conocidos, pueden ser formados según procedimientos en sí conocidos a partir de los compuestos de la fórmula general V

20



así como VI

25



VI

30

en donde  $\text{R}_1$  hasta  $\text{R}_5$  y alcoholen tienen los significados

1 arriba indicados. Hasta ahora no se han descrito en la bibliografía productos intermedios de la fórmula general V. Los caminos para su preparación deben ser explicados, por lo tanto, en lo que sigue con mayor detalle.

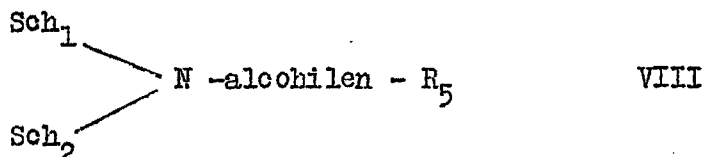
5 Compuestos de la fórmula general III pueden ser preparados

a) por reducción de compuestos nitrados de la fórmula general



10 en donde alcohilen y  $\text{R}_5$  tienen los significados arriba indicados. Este procedimiento conduce a los compuestos de la fórmula general III, en los cuales  $\text{R}_4$  es representado por hidrógeno.

15 b) por separación de uno o dos grupos protectores a partir de compuestos de la fórmula general



20 en donde  $\text{Sch}_1$  significa un grupo protector usual, por ejemplo un radical acilo, un radical con la fórmula parcial  $-\text{COO}-\text{D}$  ( $\text{D} =$  alcoholo, arilmetilo, arilo) o un radical arilmetilo y  $\text{Sch}_2$  puede tener los significados de  $\text{Sch}_1$ , pero adicionalmente puede significar también hidrógeno o conjuntamente con  $\text{Sch}_1$  el grupo  $-\text{CH}-\text{D}$  (en donde  $\text{D}$  tiene los significados antes mencionados) o el radical de un ácido dicarboxílico (por ejemplo el radical succinilo o ftalilo).

25 En caso deseado, se introduce, según métodos usuales, en el grupo amino de los compuestos obtenidos según

- 1 a) o b) un radical alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono o un radical aralcoholilo con 7 a 14 átomos de carbono.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

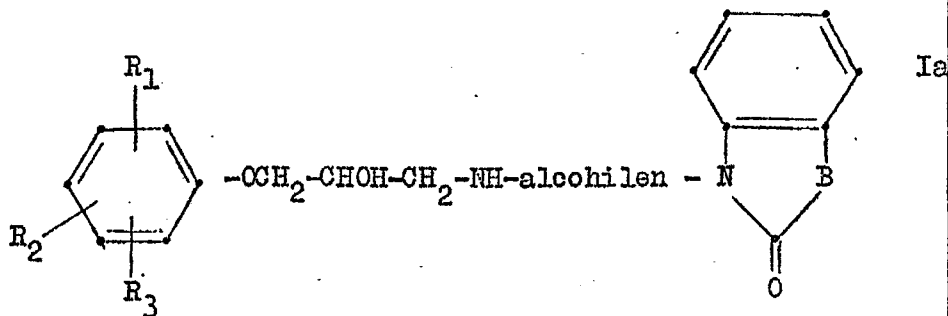
5 Ejemplo 1

1-orto-toliloxi-3-[(1-metil-2-bencimidazolón(2)-il)-etilamino 7-propanol-(2)]

Una solución de 5,8 g de 3-acetonil-bencimidazolona-(2) y 5,06 g de 1-(2-metilfenoxi)-3-aminopropanol-(2) en 120 ml. de metanol es hidrogenada, tras añadir 750 ml de óxido de platino, hasta la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto designado en el título tiene un punto de fusión de 160°C.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula III con el correspondiente compuesto oxoalcohílico de la fórmula general II en metanol en presencia de  $PtO_2$ , se sintetizan, con hidrogenación, también las siguientes sustancias de la fórmula general Ia

20



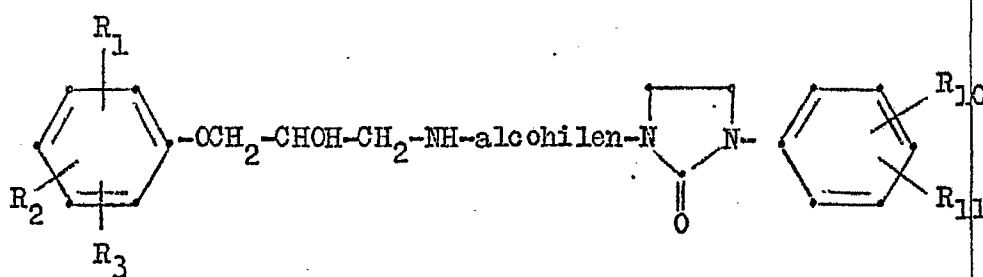
25

("dito" significa: el mismo radical que en el caso de la sustancia que le precede en la Tabla)

$R_1$	$R_2$	$R_3$	Alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
2-Cl	H	H	$-(CH_2)_2-$	-NH-	169 (maleato)
3-CH <sub>3</sub>	H	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	133 - 135

30

1 Por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol(2) de la fórmula III con la correspondiente oxoalcohol-N-fenilimidazolidinona-(2) (eventualmente sustituida) de la fórmula general III en metanol en presencia  
 5 de  $PtO_2/H_2$  según el método del Ejemplo 1, se obtuvieron además también las siguientes sustancias de la fórmula Ib



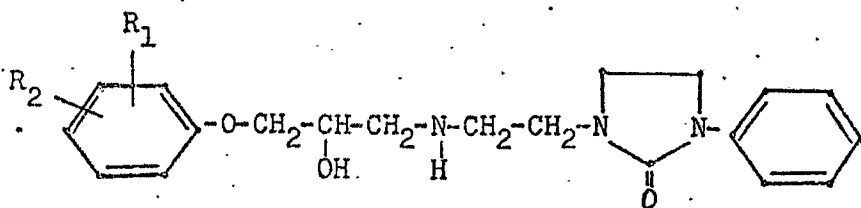
Ib

15

$R_1$	$R_2$	$R_3$	Alcoholen	$R_{10}$	$R_{11}$	Punto de fusión (en °C)
2-Cl	H	H	$-(CH_2)_3-$	H	H	78 (base), 152 (clorhidrato)
4-OCH <sub>3</sub>	H	H	$-(CH_2)_2-$	H	H	108 - 110
2-CN	H	H	$-(CH_2)_3-$	H	H	105 - 108

20 De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general III con 1-(2-oxoetil-(3-fenilimidazolidinona))-(2) en solución de metanol en presencia de  $PtO_2/H_2$ , se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula Ic

25



Ic

1

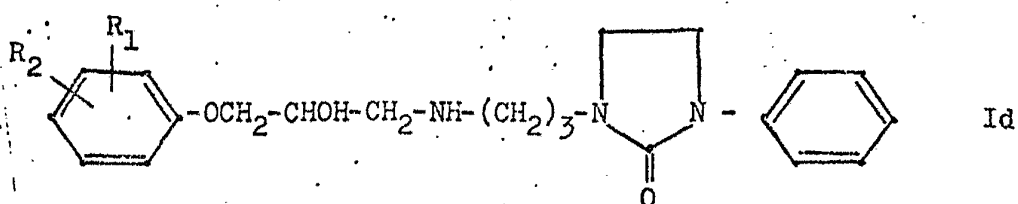
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C (base)
4-OCH <sub>3</sub>	H	108 - 110 (base)
3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	199 - 201
3-CH <sub>3</sub>	H	92 - 95 (base)
4-OH	H	150 - 155
3-OH	H	viscoso

5

10

De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol(2) de la fórmula general III con la correspondiente oxoalcohol-N-fenilimidazolidinona(2) de la fórmula general II en metanol en presencia de PtO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>, se sintetizan además los siguientes compuestos de la fórmula Id:

15



20

25

30

11098

1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	112-114
2-Cl	4-Cl	119 - 121
2-Cl	6-Cl	93 - 95
2- Br	H	107 - 110
2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	114 - 116
3-OCH <sub>3</sub>	H	86 - 88
4-CO-CH <sub>3</sub>	H	129 - 131
2,3-(CH=CH-) <sub>2</sub>		84 - 87
2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>2</sub>	102 - 104
3-CH <sub>3</sub>	H	94 - 97
2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	108 - 110
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	78 - 79
3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		101 - 103
4-Cl	H	128 - 131
3-CF <sub>3</sub>	H	105 - 107
2-CO-CH <sub>3</sub>	H	85 - 88
3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	103 - 104
2-NO <sub>2</sub>	H	102 - 104
2-NH <sub>2</sub>	H	190 - 192 (dihidrato)
2-CN	H	105 - 108

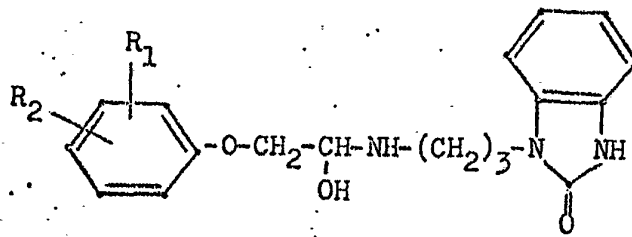
25

En analogía con el Ejemplo 1 se preparan también los compuestos de la fórmula Ie presentados en la tabla siguiente a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol(2) de la fórmula general III, así como del correspondiente oxoalcohol-3-bencimidazoloniil de la fórmula general II en metanol a reflujo:

30

1

5



Ie

10

15

20

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C
3-CH <sub>3</sub>	H	133 - 135 (base)
2-CN	H	158 - 159 (oxalato)
2-Br	H	137 - 140 (clorhidrato)
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	178 - 180 (clorhidrato)
2-Cl	H	140 - 143 (clorhidrato)
4-OCH <sub>3</sub>	H	131 - 132 (base)
2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	101 - 104 (base)
2-Cl	6-Cl	154 - 158 (base)
4-NH-CO-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> <sup>-</sup>	6-CO-CH <sub>3</sub>	140 - 143 (base)
4-CO-CH <sub>3</sub>	H	122 - 125 (base)
2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	97 - 99 (base)

25

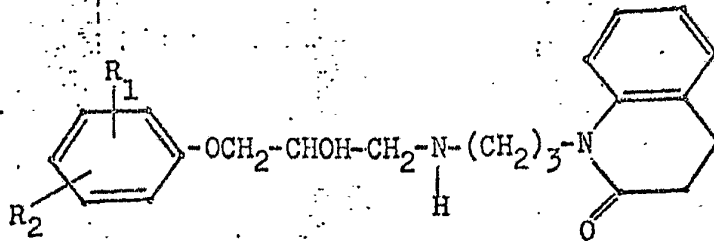
Según el método del Ejemplo 1, a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol(2) de la fórmula general III, así como a partir de la correspondiente oxoalcohol-1,2,3, 4-tetrahidroquinolona-(2) en etanol a reflujo, se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula

30

11098

1

5



If

10

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (ClH-sal)
2-Br	H	164 - 167
2-OCH <sub>3</sub>	H	126 - 128
3-CH <sub>3</sub>	H	125 - 126
4-OCH <sub>3</sub>	H	116 - 117
2-CH <sub>3</sub>	H	148 - 149

15

20

Además se preparó también el clorhidrato de 1-(3-metoxifenoxi)-3-(3-N-1,2,3,4-tetrahidroquinolona-2-il-propilamino)-propanol-2. Punto de fusión 122 - 123°C (a partir de metanol/éter).

#### Ejemplos de formulación

25

En los ejemplos siguientes se denomina como "sustancia activa" al 1-orto-teliloxi-3-[(1-metil-2-bencimidazolón-(2)-il-etilamino)]propanol-(2).

#### 1. Tabletas

Sustancia activa	40,0 mg
Fécula de maíz	164,0 mg
Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
	<hr/>
	445,0 mg

30

1 Preparación: Los componentes individuales son mezclados  
intensamente entre sí y la mezcla es granulada de modo  
usual. El granulado es comprimido para formar tabletas de  
5 445 mg de peso, cada una de las cuales contiene 40 mg de  
sustancia activa.

## 2. Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas está compuesto del siguiente modo:

Sustancia activa	25,0 mg
Fécula de maíz	<u>175,0 mg</u>
	200,0 mg

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

## 3. Grageas de liberación retardada

Núcleo:

Sustancia activa	25,0 g
Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
20 Acido esteárico	20,0 g
Acetato-ftalato de celulosa (CAP)	40,0 g
	<u>380,0 g</u>

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

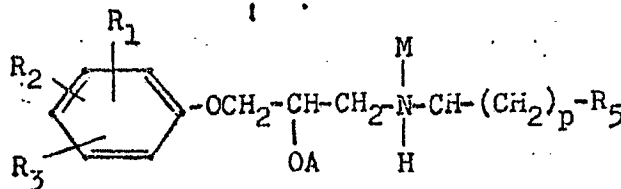
1	4. <u>Tabletas</u>	
	Sustancia activa	35,0 g
	2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidi- nopirimido- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ 5,4-d \\ \diagdown \end{array} \right]$ -pirimidina	75,0 g
5	Lactosa	164,0 g
	Fécula de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
10	Almidón soluble	10,0 g
		500,0 g

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

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en donde  $\text{R}_1$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, un grupo alcohol recto o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholo con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueniilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alqueniilo o alquinilo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo o cicloalcoxi (eventualmente) puenteado y/o insaturado con 3 a 12 átomos de carbono, un radical con la fórmula parcial  $(\text{CH}_2)_x - \text{A}'$  en donde  $x$  significa cero o un número entero de 1 a 3, y  $\text{A}'$  signi-

1 - fica un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial  $-COOR_6$ , en donde  $R_6$  significa hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático,

5 aralifático o aromático, de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial  $-NH-CO-NR_7R_8$  o  $O-CO-NR_7R_8$ , en donde  $R_7$  y  $R_8$  significan hidrógeno, alcoholo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un grupo

10 arilo, ariloxi o aralcoxi de bajo peso molecular (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi), eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, alcoholo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o significan un radical con la fórmula parcial  $NH-R_9$  o  $N$ -alcoholo- $R_9$ , en donde  $R_9$

15 significan grupos alcoholo o acilo inferiores tales como los grupos  $CH_3-SO_2-$ ,  $(CH_3)_2N-SO_2$ , alcoholo- $O-CO$ , o los grupos  $-CONH$ -alcoholo,  $CON(alcoholo)_2$ ,  $-CONH-NH_2$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$  así como  $-CO-NH-OH$ ;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7

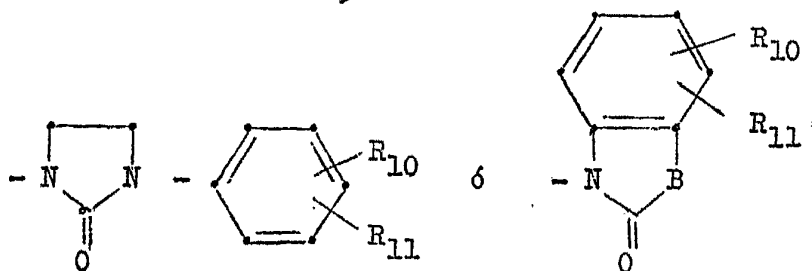
20 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino, o conjuntamente con  $R_3$  las agrupaciones divalentes  $3,4-O-CH_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-$ ,

25  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-OCH_2-CONH-$ ,  $-(CH_2)_2-CONH-$ ,  $-CH=CH-NH-$ ,  $-O-CO-NH$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-O-CH=CH-$ ,  $-O-(CH_2)_3-$ ,  $-S-(CH_2)_3-$  ó  $-CO(CH_2)_3-$ , preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4

30

1 - átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi o un grupo OH; M significa hidrógeno o metilo; p significa un número entero de 1 hasta 4; R<sub>5</sub> significa los grupos heterocíclicos

5



10

en donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carboxamido, o un grupo divalente con la fórmula parcial

15

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O- (y = 1 ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra, y B

significa un radical divalente de la fórmula parcial

$\text{>NR}_{12}$  (R<sub>12</sub> = hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno, alquino, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido),

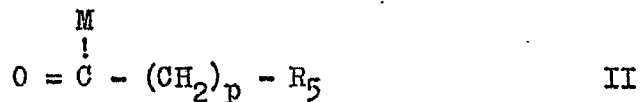
20

o -OCH<sub>2</sub>- (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; alcoholeno significa un grupo alcoholeno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono; así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente

25

condiciones reductoras a compuestos de la fórmula general

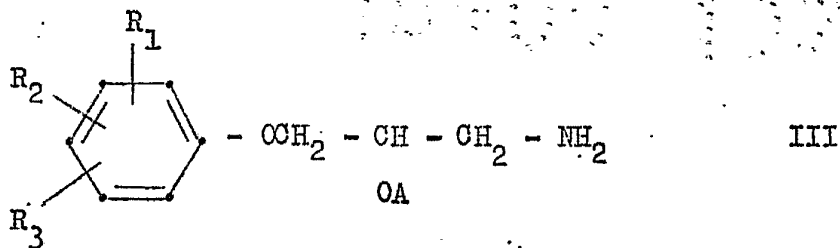
II



con amins de la fórmula general III

30

11098



2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de materiales de partida ópticamente activos.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se transforman los compuestos racémicos de la fórmula general I, por reacción con ácidos auxiliares apropiados, en sus sales diastereoisómeras, y estas últimas se desdoblan por cristalización fraccionada.

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILENAMINOPROPANOS, RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS.

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

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

Madrid, 15.SEI.1978

P.A.

Oscar de Elizaburu  
Por Feder.