

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

5 JUL 1979

11	NUMERO	471.798	10	AI
21	FECHA DE PRESENTACION	17-7-1978		

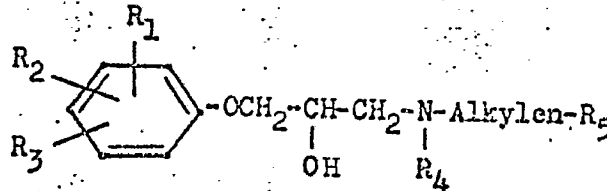
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 44 833.9	5-10-1976	R.F.Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04G, D; A61K	Div. No. 462.868
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILENAMINOPROPANOS, RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		(Case 1/559 Verf f Div. V)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, R.F.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Herbert Köppe, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Rent, Dr. Kurt Schromm, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Gojko Muacevic		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.-69.544)

jga

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



10

y sus sales por adición de ácido

En esta fórmula:

R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, un grupo alcohilo 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 $(CH_2)_x-A'$, 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 alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromático de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial $-NH-CO-NR_7R_8$ ó $-O-CO-NR_7R_8$, significando R_7 y R_8 hidrógeno, alcoholo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno,

15

20

25

30

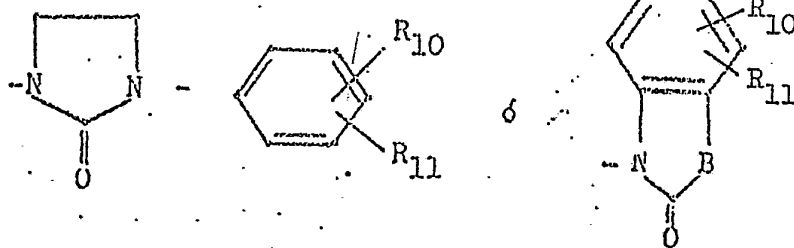
un heterociclo tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi de bajo peso molecular, (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi), eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, alcoholo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o un radical con la fórmula parcial NH-R_9 o N-alcohol-R_9 , en que R_9 significa grupos alcoholo o grupos acilo inferiores tales como los grupos CH_3SO_2^- , $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2^-$, alcohol-O-CO, o los grupos -CONH-alcoholo, -con (alcoholo)₂, -CONH-NH₂, -CH₂SO₂CH₃ así como -CO-NH-OH;

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, hidroxilo o amino o, conjuntamente con R_3 , las agrupaciones divalentes:

-O-CH₂-O-, -O-(CH₂)₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂-CONH-,
 -(CH₂)₂-CONH-, -CH=CH-NH-, -O-CO-NH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-,
 -O-CH=CH-, -O-(CH₂)₃-, -S(CH₂)₃- ó -CO(CH₂)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 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 o un grupo OH;

R_5 significa los grupos heterocíclicos



5

10

15

en que R₁₀ y R₁₁ 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-(CH₂)_y-O- (y = 1 ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto con una relación a la otra, y

20

B significa un radical divalente de la fórmula parcial >NR_{12} (R₁₂ = hidrógeno, alcoholo inferior, alqueni-
lo, alquinilo, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido), o -OCH₂- (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como -(CH₂)₂-.

25

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

30

Caso de que R₁, R₂ ó R₃ 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 R₁ en el significado de grupos alqueni-
lo o alquinilo o grupos alqueni-
loxi o alquini-
loxi son los grupos vinilo, alilo, etinilo, aliloxi o propargiloxi. Grupos cicloalcoholo o cicloalcoxi apropiados para R₁ son, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi o adamanti-

lo. Un valor apropiado para R_1 , R_2 ó R_3 en el significado de halógeno, es, por ejemplo, flúor, cloro o bromo, y además también yodo.

5 Cuando R_1 significa un grupo acilo, entran en consideración para ello, por ejemplo, los radicales acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo, un radical fenacetilo, benzoílo o naftoílo eventualmente sustituido en el grupo fenilo con halógeno, con grupos alcoholo inferior, nitro, ciano y/o carboxilo.

10 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.

15 Si R_3 , juntamente con R_2 , representa el grupo $-OCH_2-O-$, se trata preferiblemente del grupo 3,4- OCH_2-O- .

Un valor apropiado para el grupo alcoholeno fijado a R_5 es, por ejemplo, el radical etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-metil etileno, 2-metiletileno, 1,1-dimetiletileno, 1,1-dimetil propileno, 1,1-dimetilbutileno, o 1,1,4,4-tetrametilbutileno.

25 Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenaminopropanos según el invento poseen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, a saber en el grupo $-CHOH$ de la cadena lateral propano. Por lo tanto; éstos pueden presentarse en forma racémica u ópticamente activa. El desdoblamiento del racemato en los isómeros ópticamente activos puede efectuarse de manera en sí conocida mediante ácidos auxiliares ópticamente activos, usuales, tales como ácido dibenzoil- o di-paratoluil-D-tartárico, ácido D-3-bromo-can

30

fosulfónico o ácido (-)-2,3,4,5-di-O-isopropiliden-2-ceto-
-L-gulónico, pudiéndose añadir por ejemplo tras la prime-
ra cristalización, también un agente solubilizador (por
ejemplo alilamina en éter de petróleo). Sin embargo, se
5 pueden obtener 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 efec-
to farmacológico (preferiblemente la actividad bloqueado-
ra β -adrenérgica) es usualmente más intensa en aquella
10 forma ópticamente activa que tiene la configuración abso-
luta "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
15 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, salicitato, citrato, β -naftoato, adi-
20 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
25 manifestado en el ensayo con animales una combinación de
propiedades α - y β -adrenolíticas. Por lo tanto, entran
en consideración para el empleo en diferentes sectores te-
rapéuticos. Así, por ejemplo, pueden ser empleados para
el tratamiento o profilaxia de enfermedades de los vasos
30 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 preparados comerciales conocidos (por ejemplo del Propranolol o del Toliprolol). Es extraordinariamente importante desde el punto de vista terapéutico, también, la posibilidad del tratamiento de cuadros de enfermedad hipertensos. Comparado con α -bloqueadores conocidos, tales como por ejemplo la Fentolamina, resulta en este caso la ventaja de una taquicardia esencialmente menor, o de la carencia de la misma. Un tercer sector de empleo es la utilización como agentes antidepresivos, es decir la posibilidad del tratamiento de enfermedades del circulo de formas de presentación depresivas.

Una sustancia extraordinariamente valiosa como agente hipotensor activo tanto como α -adrenolítico como también como β -adrenolítico es el 1-(α -naftoxi)-3-[(1,1-dimetil-3-bencimidazolidinon-2-il-propil)-amino]-propranol-2 en forma de una sal por adición de ácido, por ejemplo, en forma de clorhidrato. Esta sustancia, en investigaciones con ratas genéticamente hipertensas, con administración por vía interaperitoneal y oral en una sola vez o por vía oral en varias veces, manifiesta una hipotensión y una bradicardia que se mantienen durante 24 horas (dosis de 10 y 30 mg/kg). En conejos y gatos narcotizados, después de dosis intravenosas de 3 mg/kg se manifiestan hipotensión y bradicardia. El efecto α -adrenolítico es más débil en varias potencias de 10 que el de la Fentolamina (vejiga seminal aislada de rata). El efecto β -adrenolítico es 3 a 4 veces mayor que el del Propranolol.

Una sustancia extraordinariamente eficaz como

agente, β -adrenolítico (aproximadamente 10 a 12 veces más intenso que el Propranolol) con claro efecto inherente bradicardico por vía oral es también el 1-(2-bromofenoxi)-3-N-bencimidazonil-3-propilamino)-propanol-(2) en forma de sus sales por adición de ácido, por ejemplo como clorhidrato (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.

a) Sustancias con β -adrenólisis sobresaliente

1- [3,3-dimetil-3-(3-orto-clorofenoxi-2-hidroxi-propil)-propilamino] -3-fenilimidazolidinona-2

1-(2-clorofenoxi)-3- [(1,1-dimetil-3-bencimidazolidinon-2-il-propil)-amino] -propanol-(2)

1- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinon-2-il)propil-amino] -3-(2-metilfenoxi)-propanol-(2)

1-(2-alilfenoxi)-3-(N-bencimidazonil)-3-propilamino)-propanol-(2)

1-(3-metilfenoxi)-3-(N-bencimidazonil-3-propilamino)-propanol-(2)

1-(3-metoxifenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)

1-(2-propargiloxifenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)

1-(2-acetil-4-aminobutirilfenoxi)-3-(3-N-bencimidazonil-1,1-dimetil-1-propilamino)-propanol-(2)

1-(2-cloro-5-metilfenoxi)-3-(3-N-bencimidazonil-1,1-dimetil-1-propilamino)-propanol-(2)

b) Sustancias con hipotensión y/o bradicardia

pronunciadas

- 1-(2-clorofenoxi)-3- [(1,1-dimetil-3-bencimidazolidinon-2-il-propil)-amino] -propanol-(2)
- 5 1- [1,1-dimetil-3-(3,4-dihidro-1,4-2H-benzoxaz-3-onil)-propilamino] -propanol-(2)
- 1- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinon-2-il)-propilamino] -3-(3-metilfenoxi)-propanol-(2)
- 10 1-(3-metilfenoxi)-3- [3-N-1,2,3,4-tetrahidroquinolon(2)] - (1,1-dimetil-propilamino) -propanol-(2)
- 1-(2-n-propilfenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino] -propanol-(2)
- 1-(4-metoxifenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazoloni-1-propilamino-1)] -propanol-(2)
- 15 1-(2-alilfenoxi)-3- [(1,1-dimetil)-2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(3-trifluorometilfenoxi)-3- [(1,1-dimetil)-2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(indaniloxi)-3- [(1,1-dimetil)-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 20 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(2-propargiloxifenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(3-metoxifenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 25 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- [2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(3-metilfenoxi)-3- [2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- [3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 30

- 1-(2,6-dimetilfenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-N-bencimidazoloni-
nil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-N-bencimidazoloni-
nil)-propilamino-1] -propanol-(2)
- 5 1-(2-bromofenoxi)-3- [1-metil-2-N-bencimidazoloni-
nil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(3-metilfenoxi)-3- [(1-metil-2-N-bencimidazoloni-
nil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 10 1-(2,4-diclorofenoxi)-3- [(1-metil-2-N-bencimidazoloni-
nil)-etilamino-1] -propanol-(2)
- 1-(4-clorofenoxi)-3- [1,1-dimetil-3-N-(1,2,3,4-tetrahidro
quinoloni)-propilamino] -propanol-(2)

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

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-
tancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de los
métodos de fabricación usuales. Tabletas adecuadas pueden
obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas
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 algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas. Correspondientemente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón, o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada, o con el fin de evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Igualmente, también la envoltente de grageas, para lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas según el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja.

Estos pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo, con adición de agentes para conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como complexonas, y son envasadas en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas, tales como, por ejemplo, agentes dilatadores de la coronaria tales como Dipiridamol, agentes simpaticomiméticos, tales como Isoprenalina u Orciprenalina, cardioglicósidos o tranquilizantes, tales como Clordiazepóxido, Diazepam u Oxazepam, vasodilatadores tales como trinitrato de glicerilo o dinitrato de isosorbida, agentes diuréticos tales como, por ejemplo, Clorotiazida, agentes hipotensores tales como Clonidina, Reserpina o Guanetidina, agentes antiparkinson, tales como Benzhexol, o α -bloqueadores tales como Fentolamina.

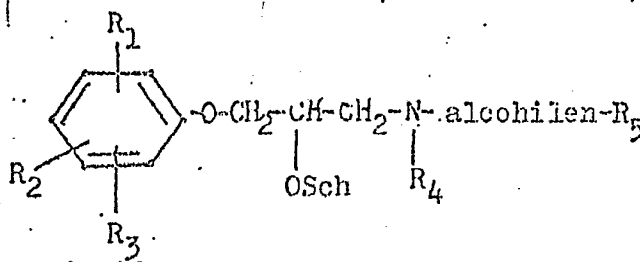
Los nuevos compuestos se pueden preparar según el procedimiento siguiente:

30

Separación de grupos protectores desde un compues

to de la fórmula general

5



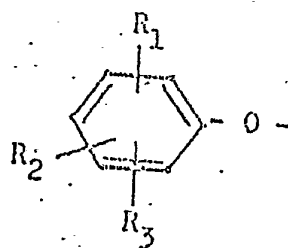
10 en que Sch significa un grupo protector usual, por ejemplo uno de los radicales acilo expuestos también para R_1 , un grupo bencilo o un grupo acetal; conduce a los compuestos de la fórmula general I.

15 La separación del grupo protector puede efectuarse por hidrólisis (por ejemplo en medio acuoso-alcalino o ácido) o por hidrogenólisis (por ejemplo mediante hidrógeno activado catalíticamente). En el último caso no es posible la preparación de compuestos con grupos sensibles a la reducción.

20 Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenamino-propanos de la fórmula general II utilizados como productos de partida 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
25 conocidos, constituidos de manera análoga.

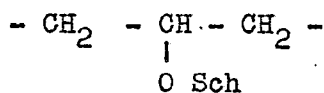
Así, por lo tanto, la síntesis de los nuevos compuestos puede efectuarse combinando entre sí los 4 siguientes radicales:

1. Un radical ariloxi de la fórmula



5
10 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

2. Una cadena lateral 2-hidroxipropileno sustituida de la fórmula

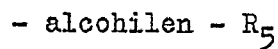


15
20 3. Un radical imino de la fórmula



en que R_4 tiene los significados arriba designados.

4. Un grupo heterocíclico de la fórmula



25 en donde alcoholen y R_5 tienen los significados antes mencionados.

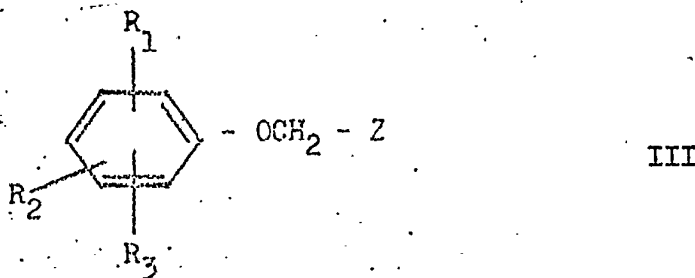
Las diferentes etapas intermedias pueden realizarse en principio en cualquier orden de sucesión deseado.

30 En particular, esto se expresa en el siguiente

procedimiento concreto.

Reacción de un compuesto de la fórmula general

5

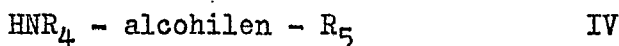


10 en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados antes mencionados y Z significa

$-\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = halógeno, Sch como anteriormente), con
O Sch

una amina de la fórmula general

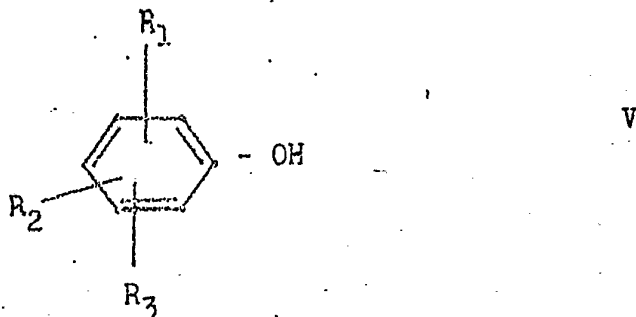
15



en donde R_4 , R_5 y alcoholen tienen los significados arriba indicados.

En tal caso, compuestos de la fórmula general II pueden ser preparados a partir de fenoles de la fórmula general

20



25

en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba mencionados, es decir un eslabón según 1. del precedente esquema de reacción, con epiclorhidrina $\text{Cl}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$, es

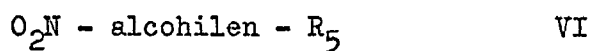
30

decir un eslabón de acuerdo con 2 del precedente esquema de reacción.

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

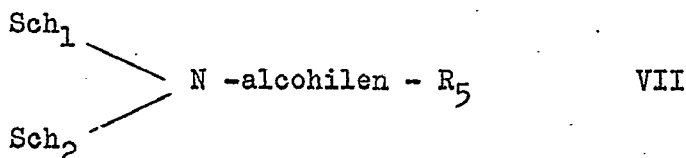
Compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados

a) por reducción de compuestos nitrados de la fórmula general



en donde alcoholen y R_5 tienen los significados arriba indicados. Este procedimiento conduce a los compuestos de la fórmula general IV, en los cuales R_4 es representado por hidrógeno.

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

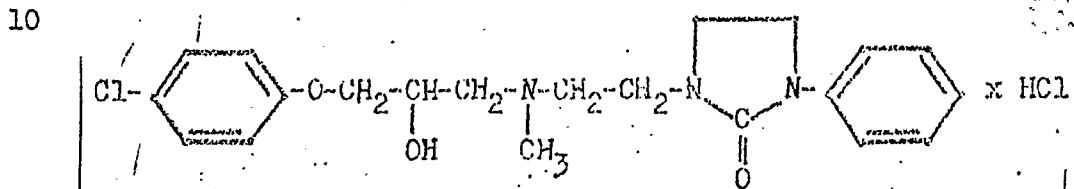


en donde Sch_1 significa un grupo protector usual, por ejemplo un radical acilo, un radical con la fórmula parcial $-\text{COO}-\text{D}$ ($\text{D} =$ alcoholo, arilmetilo, arilo) o un radical arilmetilo y Sch_2 puede tener los significados de Sch_1 , pero adicionalmente puede significar también hidrógeno o conjuntamente con Sch_1 el grupo $-\text{CH}-\text{D}$ (en donde D tiene los significados antes mencionados) o el radical de un ácido dicarboxílico (por ejemplo el radical succinilo o ftalilo).

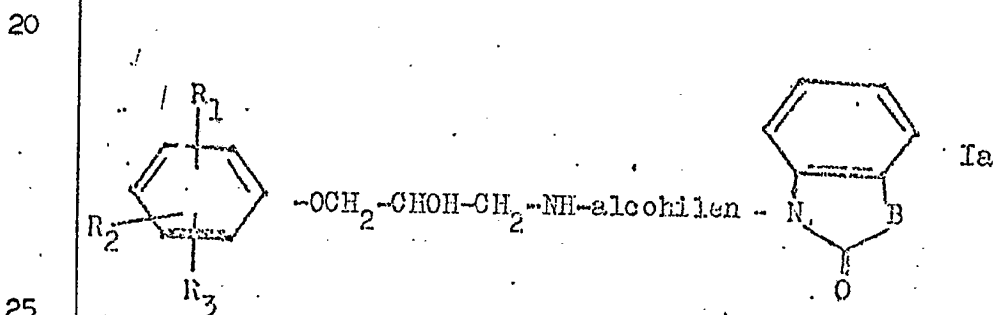
En caso deseado, se introduce, según métodos usuales, en el grupo amino de los compuestos obtenidos según a) o b) un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono o un radical aralcohilo con 7 a 14 átomos de carbono.

5 Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1



15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, por desdoblamiento de un grupo acetilo a partir de la correspondiente amina de la fórmula general II en etanol alcalino a la temperatura de reflujo, se sintetizan también las siguientes sustancias de la fórmula general I a



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

30098

R ₁	R ₂	R ₃	alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		(CH ₃) ₂ C-CH ₂ ⁻	-NH-	217 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	dito	dito	214 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ ⁻	dito	169 (maleato)
2-Cl	H	H	(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂ ⁻	-OCH ₂ ⁻	153 (para-aminobenzoato)
2-Cl	H	H	dito	-NH-	166 (maleato)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		dito	-OCH ₂ ⁻	125 (clorhidrato-monohidratado)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		dito	-NH-	161 (clorhidrato-monohidratado)
H	dito		dito	-(CH ₂) ₂ ⁻	95 (clorhidrato-monohidratado)
3-CH ₃	H	H	dito	-NH-	164 (clorhidrato-monohidratado)
3-CH ₃	H	H	dito	-OCH ₂ ⁻	104 (clorhidrato-monohidratado)
3-CH ₃	H	H	dito	-(CH ₂) ₂ ⁻	107 (formiato)
2-Cl	H	H	dito	dito	85 (formiato)

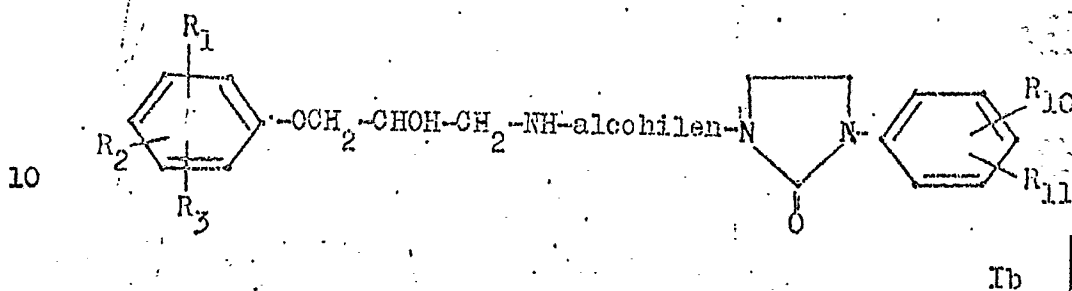
R ₁	R ₂	R ₃	alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
2-aliloxi	H	H	dito	-NH-	154 (maleato)
2-CH ₃	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -	-NH-	160 (base)
2-CN	H	H	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₃	-NH-	aceite
2-Br	H	H	dito	-NH-	aceite
2-aliloxi	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ(CH ₂) ₂ -	-OCH ₂ -	183 (sulfato)
dito	H	H	dito	(CH ₂) ₂	108 (para-amino benzoato)
H	2,3-CH-CH-CH=CH-		(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₃	-NH-	134 (succinato)
2-alil	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₂ -	dito	162 (maleato)
dito	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₃ -	-COH ₂ -	181 (para-aminobenzoato)
2-OH ₃	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₂	-NH-	187 (maleato)
2-CH ₃	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₃ -	dito	134 (para-aminobenzoato)
2-CH ₃	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₂ -	-OCH ₂	157 (para-aminobenzoato)
2-CH ₃	H	H	(CH ₃) ₂ Ċ-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂	143 (para-aminobenzoato)

30098

R ₁	R ₂	R ₃	alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
2-n-propil	H	H	dito	-NH-	165 (maleato)
2-n-propoxi	H	H	(CH ₃) ₂ C-(OH) ₂	-OCH ₂ -	186 (sulfato)
4-OCH ₃	H	H	dito	-NH-	193 (maleato)
dito	H	H	dito	-OCH ₂ -	159 (para-aminobenzoato)
2-CN	H	H	dito	-NH-	167 (maleato)

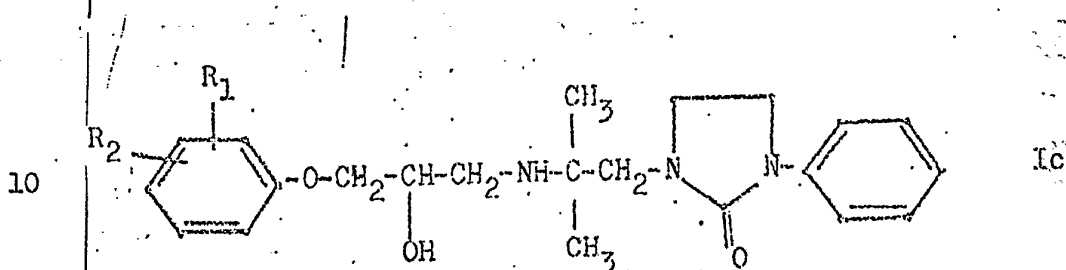
Por hidrólisis del correspondiente compuesto pro-
pionilo de la fórmula II en etanol alcalino a la tempera-
tura de reflujo, según el método del Ejemplo 1, se obtu-
vieron además también las siguientes sustancias de la fór-
mula Ib

5



R ₁	R ₂	R ₃	alcoholilen	R ₁₀	R ₁₁	Punto de fusión °C
2-Cl	H	H	(CH ₃) ₂ C-(CH ₂) ₂	H	H	185 (clorhidrato)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		dito	H	H	228 (clorhidrato)
3-CH ₃	H	H	dito	H	H	150 (clorhidrato)
2-aliloxi	H	H	dito	H	H	222 (sulfato)
2-Cl	H	H	dito	2-OCH ₃	4-OCH ₃	183 (sulfato)
2-Cl	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	78 (base), 152 (clorhidrato)
2-alil	H	H	(CH ₃) ₂ C(OH) ₂ -	H	H	118 (formiato)
2-OH ₃	H	H	dito	H	H	181 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	dito	H	3-CF ₃	133 (formiato)
2-n-propil	H	H	dito	H	H	110 (formiato)
2-n-propoxi	H	H	dito	H	H	226 (sulfato)
2-CN	H	H	dito	H	H	186 (clorhidrato)
2-Cl	4-Cl	H	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	H	H	106 - 109 (base)
1-OH	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	198 - 200 (oxalato)

De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por hidrólisis del correspondiente compuesto acetilo de la fórmula general II con 1,1-dimetil-2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamina en etanol a la temperatura de reflujo, se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ic

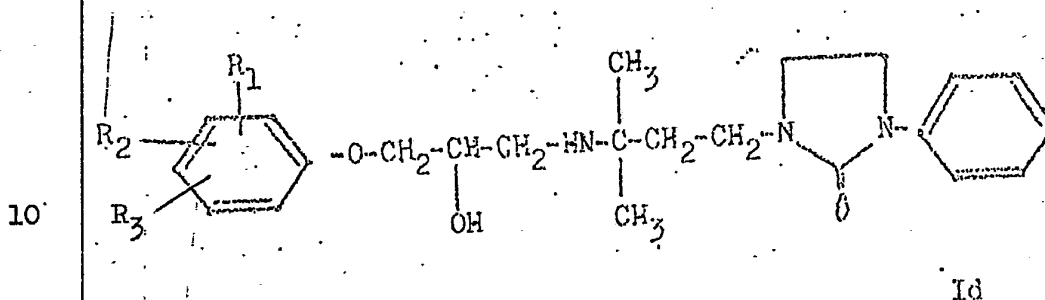


15

R ₁	R ₂	Punto de fusión °C (base)
2-CN	H	117 - 118
2-Br	H	106 - 109
3-CH ₃	H	112 - 115
20 2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	85 - 87
2-Cl	6-Cl	98 - 100
2-Cl	5-CH ₃	aceite
2-Cl	H	96 - 101
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	134 - 136 (oxalato)
25 2-CH ₃	6-CH ₃	73 - 76
3-OCH ₃	H	184 - 186 (oxalato)
4-COC ₂ H ₅	H	134 - 139
3-CH ₃	5-CH ₃	177 - 180 (oxalato)

30

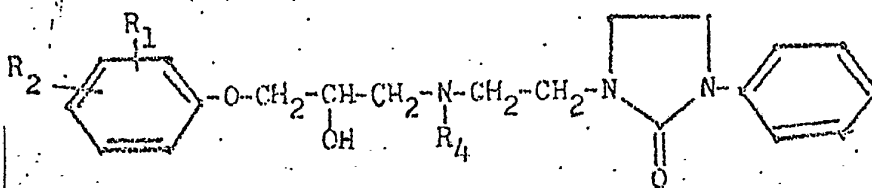
De acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1, por hidrólisis del correspondiente compuesto benzoilo de la fórmula general II y de 1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinil)-propilamina.HCl en metanol alcalino, se sintetizan además los siguientes compuestos de la fórmula Id:



15

R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C (base)
2-NO ₂	H	H	84 - 86
2-Cl	6-Cl	H	84 - 86
2-Br	H	H	104 - 107
20 2-Cl	5-CH ₃	H	76 - 78
3-CH ₃	4-CH ₃	H	102 - 104
H	3,4-(CH ₂) ₃		97 - 99
4-CO-C ₂ H ₅	H	H	147 - 150 (derivado N-metilico; Sal de HCl; Punto de fusión 191 - 195 °C)
25 3-CH ₃	5-CH ₃	H	84 - 86
2-O-CH ₂ -C≡CH	H	H	207 - 208 (oxalato)
2-Cl	4-Cl	H	159 - 163 (clorhidrato)
4-OCH ₃	H	H	97 - 99
3-OCH ₃	H	H	83 - 85
30 3-CF ₃	H	H	119 - 121

De acuerdo con el método del Ejemplo 6, por hidrólisis del correspondiente éter de 1-fenoxi-3-aminopropan-2-tetrahidropiraniolo de la fórmula general II en etanol ácido en sal, se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula Ie:



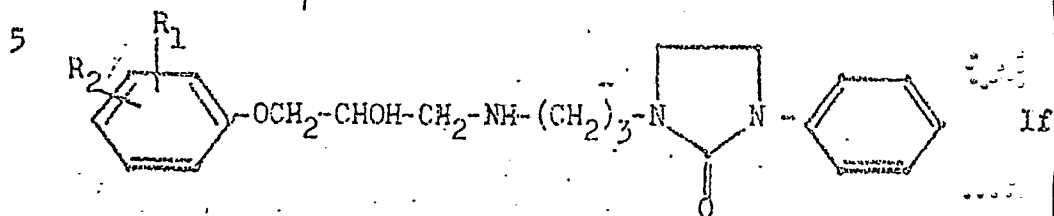
R ₁	R ₂	R ₄	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
4-OCH ₃	H	H	108 - 110 (base)
3-OCH ₃	H	CH ₃	130 - 134
4-CN	H	CH ₃	102 - 104
4-Cl	H	CH ₃	137 - 140
3-CH ₃	5-CH ₃	H	199 - 201
3-CH ₃	H	H	92 - 95 (base)

así como

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C
4-OH	H	150 - 155
3-OH	H	viscoso

Según el método del Ejemplo 1, por hidrólisis del correspondiente compuesto acetilo de la fórmula general II

en etanol alcalino a la temperatura de reflujo, se sintetizan además los compuestos de la fórmula If:



10

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	5-CH ₃	112 - 114
15 2-Cl	4-Cl	119 - 121
2-Cl	6-Cl	93 - 95
2-Br	H	107 - 110
2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	114 - 116
3-OCH ₃	H	86 - 88
20 4-CO-CH ₃	H	129 - 131
2,3-(-CH=CH-) ₂		84 - 87
2-CH ₃	6-CH ₃	102 - 104
3-CH ₃	H	94 - 97
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	108 - 110
25 3-CH ₃	4-CH ₃	78 - 79
3,4-(CH ₂) ₃		101 - 103
4-Cl	H	128 - 131
3-CF ₃	H	105 - 107
2-CO-CH ₃	H	85 - 88
30 3-CH ₃	5-CH ₃	103 - 104

30098

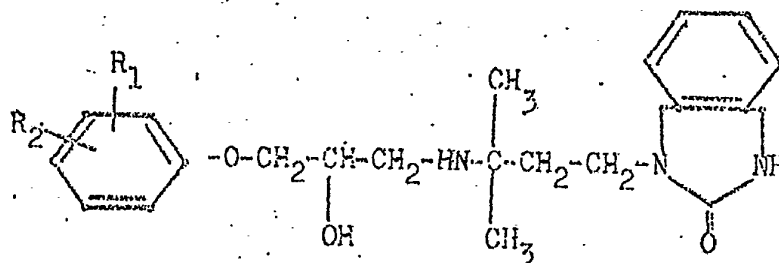
R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (base)
2-NO ₂	H	102 - 104
2-CN	H	105 - 108
2-NH ₂	H	190 - 192 (diclorhidrato)

5

10

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ig por hidrólisis del correspondiente compuesto acetilo en metanol alcalino a reflujo:

15



Ig

20

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (maleato)
3-OCH ₃	H	167 - 168
2-Cl	6-Cl	168 - 170
2-Br	H	160 - 162
2-Cl	5-CH ₃	174 - 175
2-CH ₃	6-CH ₃	183 - 184
3-CF ₃	H	185 - 187
4-CO-C ₂ H ₅	H	195 - 197
2-CO-CH ₃	4-NHCOC ₃ H ₇	145 - 147

25

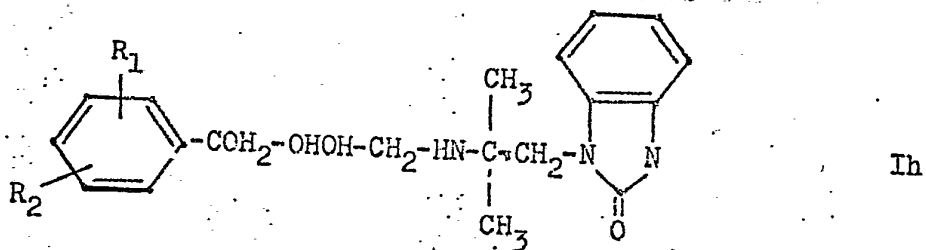
30

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (maleato)
4-NO ₂	H	213 - 215
3-CH ₃	5-CH ₃	136 - 139 (base)
2-O-CH ₂ -O ⁻ CH	H	154 - 157
2-Cl	4-Cl	191 - 193

así como

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (maleato)
4-OH	H	121 - 125
3-OH	H	156 - 159

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ia a partir del correspondiente compuesto acetilo de la fórmula general II en metanol alcalino a reflujo:

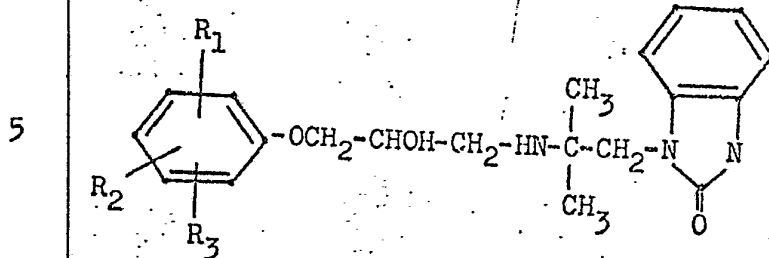


	R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
	2-O-CH ₂ -C≡CH	H	203 - 205
5	2-CN	H	195 - 197
	2-Cl	6-Cl	242 - 244
	2-Br	H	201 - 203
	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	243 - 245
	2-Cl	5-CH ₃	210 - 212
10	4-OCH ₃	H	214 - 216
	3-OCH ₃	H	191 - 194
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	179 - 181
	2-Cl	4-Cl	239 - 241

15 así como

	R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
	4-OH	H	248 - 251
20	3-OH	H	230 - 232

25 Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula Ii recopilados en la siguiente Tabla, a partir del correspondiente derivado acetilo de la fórmula general II en etanol alcalino a la temperatura de reflujo:



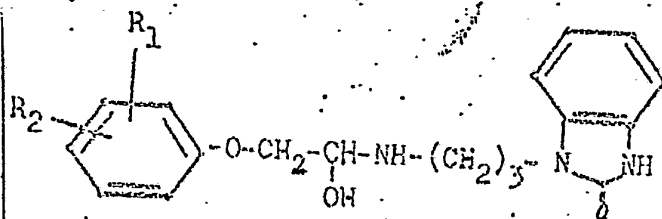
10

R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C (base)
2-CO-CH ₃	4-NHCOC ₃ H ₇	H	166 - 169
4-OCH ₃	H	H	117 - 120
4-COC ₂ H ₅	H	H	143 - 146
H	2,3-(-CH=CH-)₂	H	150 - 154
3-OCH ₃	H	H	viscoso
2-Cl	4-Cl	H	140 - 143
2-O-CH ₂ -C≡CH	H	H	101 - 103

20

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon también los compuestos de la fórmula Ik expuestos en la siguiente tabla, a partir del correspondiente derivado acetilo de la fórmula general II en etanol alcalino a reflujo:

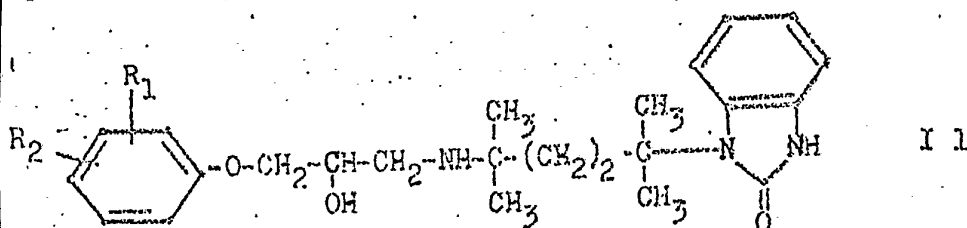
25



30

	R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C
	3-CH ₃	H	133 - 135 (base)
5	2-CN	H	158 - 159 (oxalato)
	2-Br	H	137 - 140 (clorhidrato)
	2-Cl	5-CH ₃	178 - 180 (clorhidrato)
	2-Cl	H	140 - 143 (clorhidrato)
	4-OCH ₃	H	131 - 132 (base)
10	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	101 - 104 (base)
	2-Cl	6-Cl	154 - 158 (base)
	4-NH-CO-C ₃ H ₇	6-CO-CH ₃	140 - 143 (base)
	4-CO-CH ₃	H	122 - 125 (base)
	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	97 - 99 (base)
15			

Según el método del Ejemplo 1, a partir del correspondiente derivado acetilo de la fórmula general II en etanol alcalino, a reflujo, se preparan además los siguientes compuestos de la fórmula II.

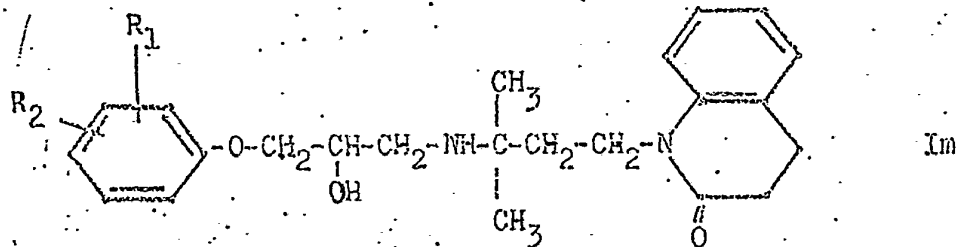


25

30

	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C (base)
	2-Cl	4-Cl	H	99 - 103
5	2-Cl	5-CH ₃	H	100 - 103
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	120 - 125
	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	147 - 148
	2-Cl	6-Cl	H	113 - 115
	3-OCH ₃	H	H	128 - 131
10	4-CO-CH ₃	H	H	131 - 133
	2-Br	H	H	100 - 102
	2-CH ₃	6-CH ₃	H	118 - 122
	4-CH ₃	H	H	135 - 137
	2-OCH ₃	H	H	91 - 93
15	2-CH ₃	4-CH ₃	H	109 - 111
	4-OCH ₃	H	H	108 - 111
	2-O-CH ₂ -C≡CH	H	H	109 - 110
	3-CH ₃	H	H	118 - 119
	H	2,3-(-CH=CH-) ₂		90 - 92
20	2-CN	H	H	107 - 109

Según el método del Ejemplo 1 se prepararon otros compuestos de la fórmula Im a partir del correspondiente compuesto acetilo de la fórmula general II en etanol alcalino a reflujo:

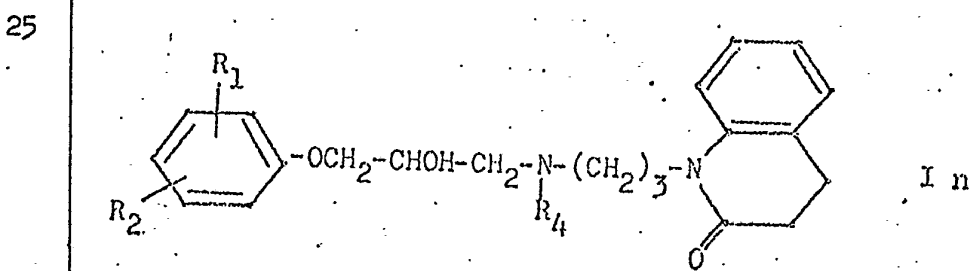


	R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (sal)
5	2-Cl	4-Cl	144 - 145 oxalato
	2-Cl	6-Cl	aceite viscoso clorhidrato
	2-Cl	5-CH ₃	151 - 153 oxalato
	4-Cl	H	116 - 117 (base)
10	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	118 - 120 maleato
	2-CN	H	93 - 97 clorhidrato
	2-OCH ₃	H	128 - 129 oxalato
	4-OCH ₃	H	85 - 86 (base)
	2-O-CH ₂ -C≡CH	H	82 - 84 oxalato
	2-CH ₃	6-CH ₃	113 - 115 oxalato

15 así como

	R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (sal)
20	2-OH	H	199 - 200
	4-OH	H	123 - 124 (base)

Según el método del Ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula



30

a partir del correspondiente derivado acetilo de la fórmula general II en etanol alcalino a reflujo:

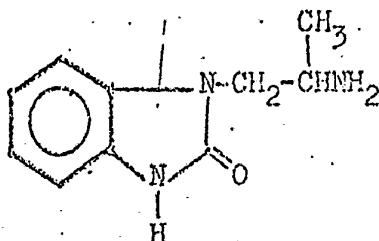
	R ₁	R ₂	R ₄	Punto de fusión, °C (sal de HCl)
5	2-Br	H	H	164 - 167
	2-OCH ₃	H	H	126 - 128
	3-CH ₃	H	H	125 - 126
	4-OCH ₃	H	H	116 - 117
10	2-CH ₃	H	H	148 - 149

	R ₁	R ₂	R ₄	Punto de fusión, °C
	2-OCH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	aceite
15	3-CH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	aceite
	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	aceite
	3-OCH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	aceite
	2-CH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	aceite

20 Se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-metoxifenoxi)-3-
 -(3-N-1,2,3,4-tetrahydroquinolon-2-il-propilamino)-propa-
 nol-2 a partir de la hidrogenación catalítica del corres-
 pondiente derivado O-benzoilo según la fórmula II. Punto
 de fusión 122 - 123°C. La preparación de los nuevos produc-
 25 tos intermedios de la fórmula general IV es explicada me-
 diante los siguientes ejemplos:

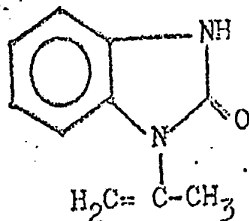
Ejemplo 2

5



A partir de 69,6 g del compuesto

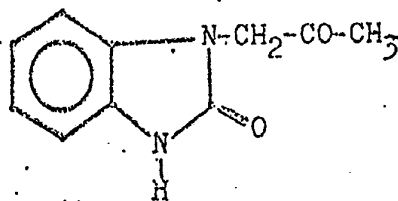
10



15

y 55,6 g de cloroacetona, con adición de carbonato de potasio y yoduro de potasio en acetona y después de hidrólisis catalizada por ácido, se obtienen 32 g de

20



25

punto de fusión 182°C.

Para la aminación reductiva se mezclan 19 g de esta sustancia en 300 ml de metanol con 25 ml de amoníaco

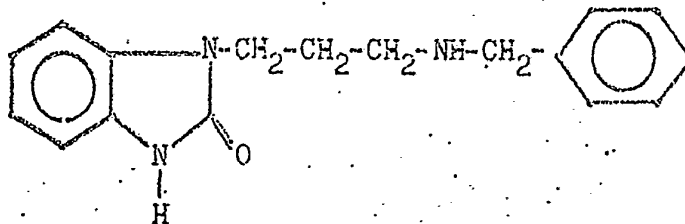
30

y se hidrogenan con níquel Raney en calidad de catalizador a 40-60°C y 5 atmósferas manométricas. Se aislan 15,6 g del compuesto del título en forma de clorhidrato (punto de fusión 267-270°C).

5

Ejemplo 3

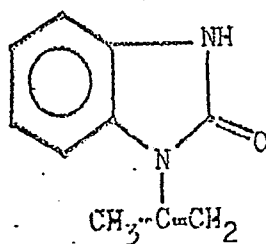
10



15

A una solución de 0,42 moles de sodio en 200 ml de alcohol absoluto se añaden 69,6 g de

20



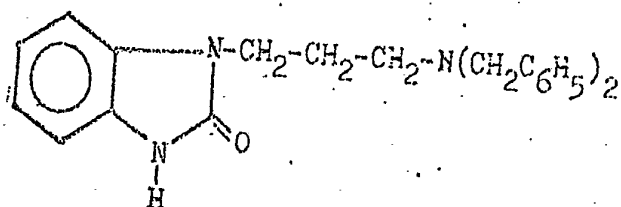
25

y a continuación 0,44 moles de cloruro de 3-(dibencilamino)-propilo en 300 ml de alcohol absoluto. La mezcla de reacción es puesta en ebullición a reflujo durante 6 horas, y después de la separación del cloruro de sodio resultante se mezcla, con agitación y enfriamiento, con 45 ml de H_2SO_4 concentrado. Después de 3 horas se añaden 700 ml de agua, el alcohol se separa por destilación y tras añadir amoníaco se aísla el compuesto

30

30098

5

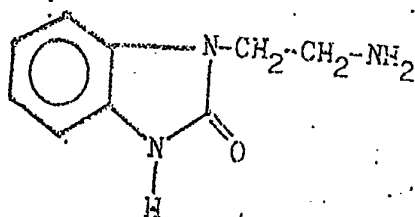


(punto de fusión 146°C en acetonitrilo).

60 g de este compuesto son hidrogenados en una
 10 mezcla de 400 ml de metanol y 200 ml de agua en presencia
 de 16 ml de ácido clorhídrico concentrado y de paladio so-
 bre carbón a 60°C y 5 atmósferas manométricas hasta la ab-
 sorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto antes
 mencionado es aislado con un rendimiento de 88% de la teo-
 15 ría (punto de fusión 60°C).

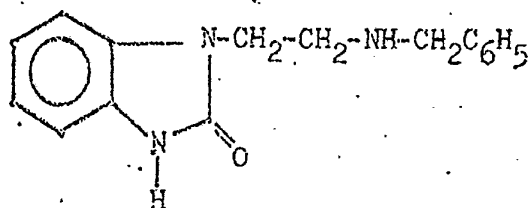
Ejemplo 4

20



Una solución de 53,4 g de

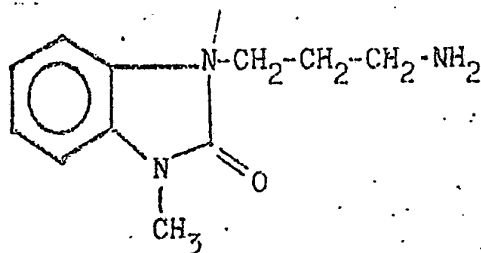
25



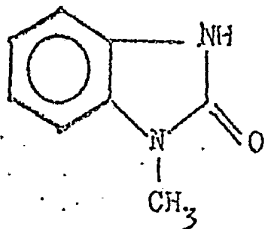
30

en 420 ml de metanol y 80 ml de agua es hidrogenada en presencia de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y paladio sobre carbón a 60°C y 5 atmósferas manométricas, hasta la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto antes mencionado es aislado en forma de clorhidrato (punto de fusión 315°C) con un rendimiento de 91%.

Ejemplo 5



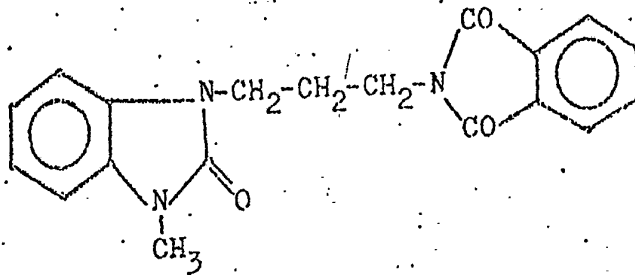
A una solución de 31,1 g de



en 150 ml de Hexametapol se añaden bajo nitrógeno 10,1 g de hidruro de sodio y 45 g de N-(3-cloropropil)-ftalimida, y se agita a 100°C durante 5 horas.

El compuesto aislado:

5



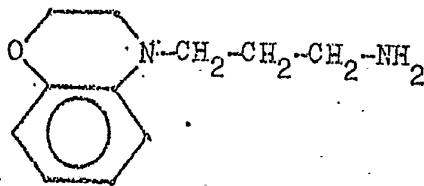
10

es puesto en ebullición a reflujo durante 90 minutos como producto bruto en 1 litro de alcohol con 13 g de hidrato de hidrazina al 85%; es mezclado con 21 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua, y nuevamente calentado durante 20 minutos. La hidrazida de ácido ftálico precipitada es filtrada con succión y el compuesto antes mencionado es aislado como clorhidrato (punto de fusión 195^oC en alcohol).

15

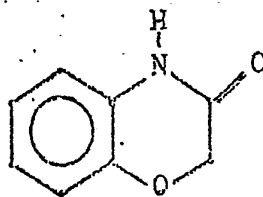
Ejemplo 6

20



A una solución de 9,2 g de

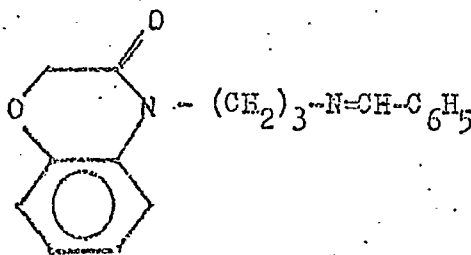
25



30

en 40 ml de Hexametapol absoluto se añaden bajo nitrógeno 3,3 g de hidruro de sodio (al 55%), y después de haberse cedido la cantidad calculada de hidrógeno, una solución de cloruro de 3-benzalaminopropilo (punto de ebullición a 12 mm de Hg = 140°C) en 13 ml de Hexametapol. Tras agitar durante 5 horas a 100°C la solución es vertida sobre hielo, y el compuesto:

10



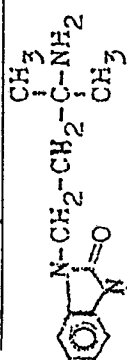
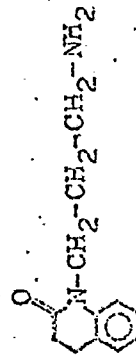
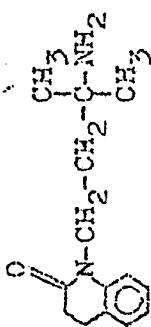
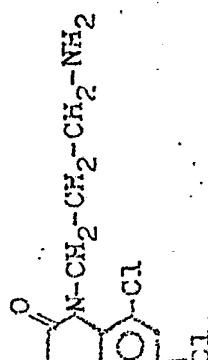
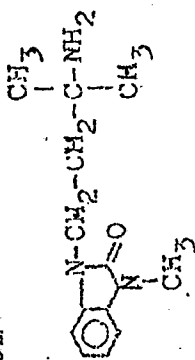
15

es aislado mediante extracción por agitación con éter y es hidrolizado sin purificación con HC l 2n. El compuesto antes mencionado es aislado con un rendimiento de 67%, en forma de clorhidrato (punto de fusión 152-155°C).

20

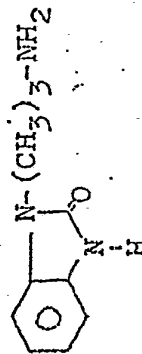
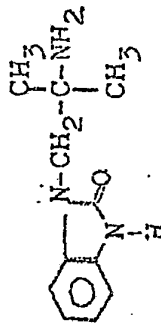
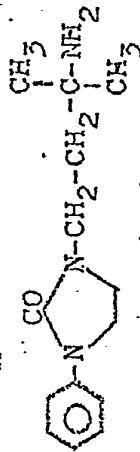
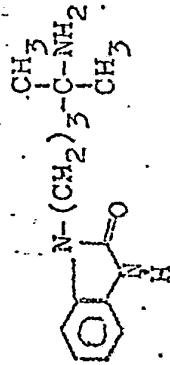
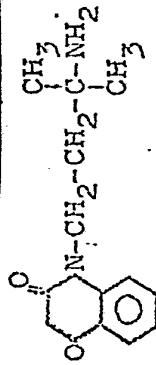
De modo correspondiente a los Ejemplos 2 hasta 6 se prepararon también los siguientes nuevos productos intermedios:

30098

Fórmula	Punto de fusión [°C] base	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1cccnc1</chem>	175	Clorhidrato x H ₂ O	280
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)C=CN2</chem>	150	Clorhidrato	
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)C=CN2</chem>	157	Maleato	
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(Cl)c1</chem>		Clorhidrato	214-216
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)C=CN(C)C2</chem>		Clorhidrato	277-279

30098

Fórmula



Punto de fusión
[90] base

Forma de sal

Punto de fusión
[90] Sal

Clorhidrato

237-239

Clorhidrato

266-268

Clorhidrato
x H₂O

76

140,5

Clorhidrato

135

306

Clorhidrato

253

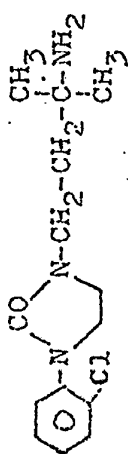
30098

Fórmula

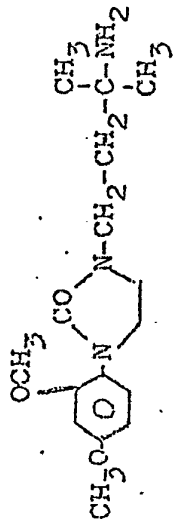
Punto de fusión
[90] base

Forma de sal

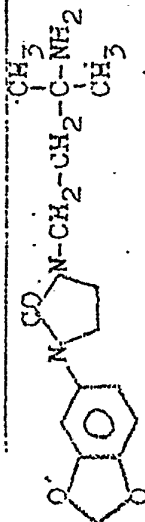
Punto de fusión
[90] Sal



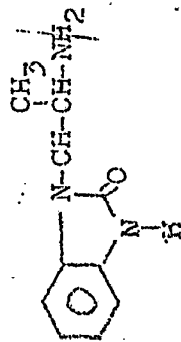
Para-aminobenzoato 245



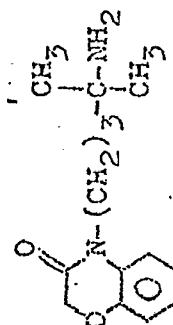
Para-aminobenzoato 225



Para-aminobenzoato 233



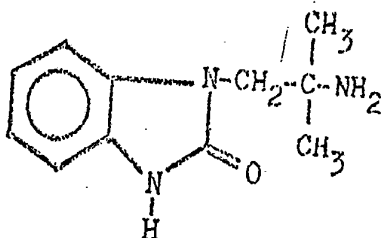
Clorhidrato 267-270



Maleato 179

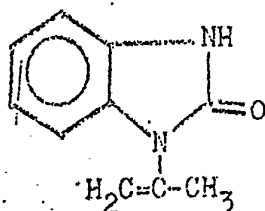
Ejemplo 7

5



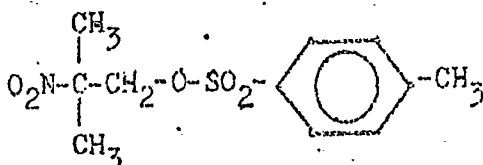
Una solución de 174 g de

10



en 700 ml de Hexametapol absoluto es mezclada con 48 g de NaH en forma de suspensión al 55%, y después de terminada la formación de hidrógeno es mezclada con 341 g de

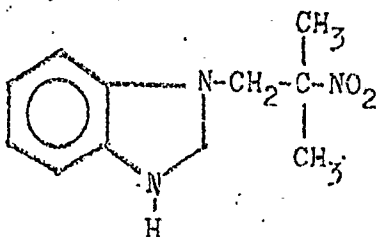
15



20

(punto de fusión 76°C) en 450 ml de Hexametapol. La solución es agitada a 100°C durante 5 horas, es vertida sobre hielo, extraída con éter y, tras la concentración del residuo, es disuelta en 3 litros de alcohol y mezclada con 300 ml de ácido sulfúrico 5N. Al siguiente día se aísla el

25



con un rendimiento de 61% (punto de fusión 198°C). 58,75 g de este compuesto son disueltos en 1700 ml de metanol y tras añadir níquel Raney se hidrogenan a 5 atmósferas manométricas y 40-60°C. El compuesto arriba mencionado es aislado con un rendimiento de 92% (punto de fusión 135°C). El clorhidrato tiene el punto de fusión 306°C.

Ejemplos de formulación

1. Tabletas

10	1-(2-cianofenoxi)-3- [1,1-dimetil-	
	4-(N-bencimidazolón-(2)-il)-butil	
	amino-1] -propanol-(2) . HCl	40,0 mg
	Fécula de maíz	164,0 mg
	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
15	Estearato de magnesio	1,0 mg
		445,0 mg

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

En lugar de la sustancia activa mencionada en este ejemplo se pueden utilizar en igual cantidad también las sustancias clorhidrato de 1-(α -naftoxi)-3- [1,1-di
 25 metil-3-(N-bencimidazolón-(2)-il)propilamino-(1)] -propanol-(2)monohidratado y 1-orto-toliloxi-3- [(1-metil-
 -2-bencimidazolón-(2)-il)-etilamino] -propanol-(2).

2. Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas está compuesto del siguiente modo:

Oxalato de 1-(4-hidroxifenoxi)-3- [1,1-dime til-3-(3-fenilimidazolidinon-(2)-il)-propil- amino-1] -2-propanol-(2)	25,0 mg
Fécula de maíz	175,0 mg

5

 200,0 mg

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.

10

3. Grageas de liberación retardada

Núcleo:

15

1-(α -naftoxi)-3- [1,1-dimetil-3-(N- bencimidazoln-(2)-il)-propilamino-(1)] - propanol-(2) . . . HCl	25,0 g
--	--------

Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
----------------------------	---------

Acido esteárico	20,0 g
-----------------	--------

20

Acetato-ftalato de celulosa (GAP)	40,0 g
-----------------------------------	--------

 380,0 g

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 GAP 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 polivinilpirro lidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia

30

activa.

4. Tabletas

5	(-)-1- α -naftoxi-3- [1,1-dimetil-3-(N-bencimidazoln-(2)-il)-propilamino-(1)] -propanol-(2) . HCl	35,0 g
	2,6-bis(diatalonamino)-4,8-dipiperidinopirimido- [5,4-d] -pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Fécula de maíz	194,0 g
10	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
15		500,0 g

En lugar de la sustancia con actividad β -adrenolítica que se menciona en este Ejemplo, se pueden utilizar en igual cantidad, por ejemplo, también las sustancias 1-(2,4-diclorofenoxi)-3- [1,1-dimetil-2-(3-fenilimidazolidon-(2)-il)-etilamino-1] -propanol-2 y 1-(2-propargiloxifenoxi)-3-(1,1-dimetil-N-bencimidazoln-(2)-il)-etilamino-1)-propanol-(2). HCl

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

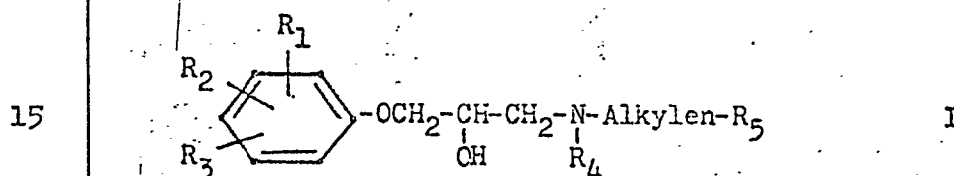
-de la segunda sustancia activa.



REIVINDICACIONES

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



20 en donde 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 alqueno o alquino con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenilo 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 $(CH_2)_x-A'$, en donde 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 donde R_6 signifi

25

30

ca hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromático, de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial $\text{-NH-CO-NR}_7\text{R}_8$ o $\text{O-CO-NR}_7\text{R}_8$, en que

5 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 arilo, ariloxi o aralcoxi de bajo peso molecular (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi) eventualmente sustituido

10 una o varias veces con halógeno, alcoholo, un grupo nitrógeno, ciano y/o carboxilo, o significan un radical con la fórmula parcial NH-R_9 o N-alcohol-R_9 , en donde R_9 significa grupos alcoholo o acilo inferiores tales como los grupos $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$, $(\text{CH}_3)\text{-N-SO}_2$, alcohol-O-CO, o los grupos CONH-

15 -alcoholo , CON(alcoholo)_2 , -CONH-NH_2 , $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 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 a 15 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo

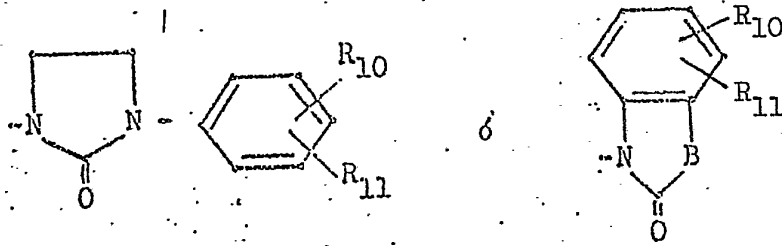
20 alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitrógeno, hidroxilo o amino, o conjuntamente con R_3 las agrupaciones divalentes $\text{3,4-O-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, -CH=CH-CH=CH- , $\text{-OCH}_2\text{-CONH-}$, -O-CH=CH- , $\text{-O-(CH}_2)_3\text{-}$, $\text{-S-(CH}_2)_3\text{-}$ ó $\text{-CO(CH}_2)_3\text{-}$, preferiblemente con unión de las dos valencias libres en

25 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 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi o el grupo OH; R_4 significa un

30 átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de

carbono o un grupo aralcohilo eventualmente sustituido con 7 a 14 átomos de carbono, R₅ significa los grupos heterocíclicos

5



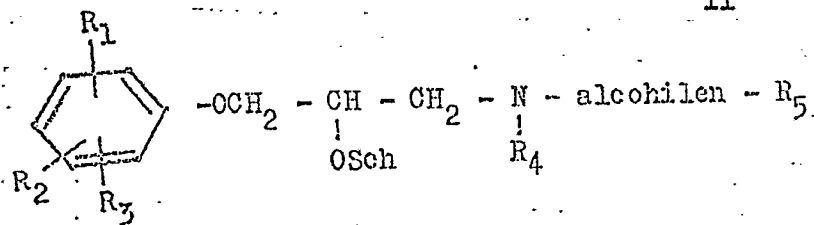
10

en que R₁₀ y R₁₁ representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo 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 -O-(CH₂)_y-O- (y = 1 ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra, y B

15

significa un radical divalente de la fórmula parcial >NR_{12} (R₁₂ = hidrógeno, alcohilo inferior, alquenilo, alquinilo, cicloalcohilo o arilo eventualmente sustituido), o -OCH₂- (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como -(CH₂)₂-; alcohilen significa un grupo alcohileno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono; así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles, caracterizado porque a partir de compuestos de la fórmula general II

25



30

en que Sch significa un grupo protector usual, por ejemplo

5 uno de los radicales acilo mencionados también para R_1 , un grupo bencilo o un grupo acetal, y R_1 hasta R_5 así como alcoholeno tienen los significados arriba mencionados, se separa el grupo protector, y a continuación, en caso deseado, se transforman los compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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

10 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.

15 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.

20 Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03.OCT.1978

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Fedr.

