

5 ENE. 1979

ES

NUMERO	471.799
FECHA DE PRESENTACION	17-7-1978

A1



ESPAÑA

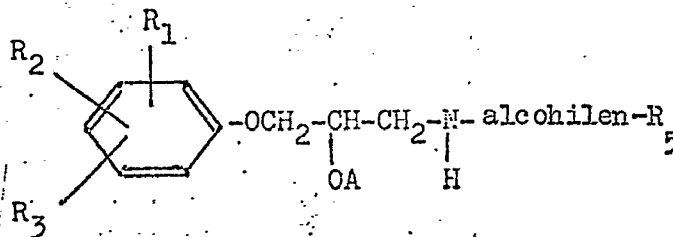
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 44 833.9	5-10-1976	R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, 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.g - Div.VI)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, R.F.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Herbert Köppe, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Kurt Schromm, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Gojko Muacevic		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-69.545)

jga

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



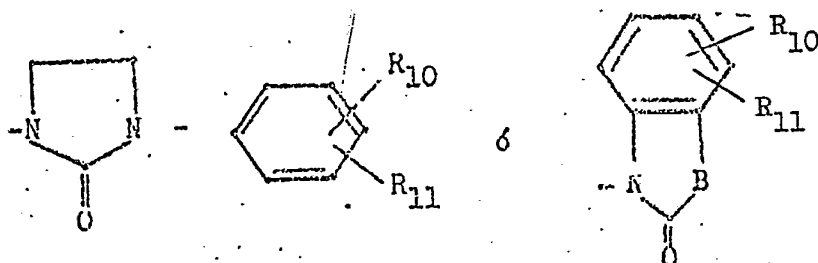
10 y sus sales por adición de ácido.

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 al-  
coholo 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 alcoholo con 2 a 8 átomos de  
carbono, un grupo alquenoilo o alquiniilo con 2 a 5 áto-  
mos de carbono, un grupo alquenoilo o alquiniilo con  
20 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo o ciclo  
alcoxi (eventualmente) puentado y/o insaturado con 3  
a 12 átomos de carbono, un radical con la fórmula par-  
cial  $(CH_2)_x - A'$  en que X significa cero o un número en-  
tero de 1 a 3, y A' significa un grupo ciano, amino,  
25 carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula par-  
cial  $-COOR_6$ , en que  $R_6$  significa hidrógeno o un radi-  
cal 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  
30 fórmula parcial  $-NH-CO-NR_7R_8$  ó  $-O-CO-NR_7R_8$ , significan

- 1 do  $R_7$  y  $R_8$  hidrógeno, alcoholilo 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
- 5 sustituido una o varias veces con halógeno, alcoholilo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o un radical con la fórmula parcial  $NH-R_9$  o  $N$ -alcoholil- $R_9$ , en que  $R_9$  significa grupos alcoholilo o grupos acilo inferiores tales como los grupos  $CH_3SO_2-$ ,  $(CH_3)_2N-SO_2-$ , alcoholil- $O-CO$ ,
- 10 o los grupos  $-CONH$ -alcoholilo,  $CON(\text{alcoholilo})_2$ ,  $-CONH-NH_2$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$  así como  $-CO-NH-OH$ ;
- $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo 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 benzilo,
- 15 un grupo alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino o, conjuntamente con  $R_1$ , las agrupaciones divalentes:
- 20  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-OCH_2-CONH-$ ,  $-(CH_2)_2-CONH-$ ,  $-CH=CH-NH-$ ,  $-O-CO-NH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-O-CH=CH-$ ,  $-O-(CH_2)_3-$ ,  $-S(CH_2)_2-$  ó  $-CO(CH_2)_3-$ , preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;
- 25  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo 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  $OH$ ;
- 30  $R_5$  significa los grupos heterocíclicos.

1



5

10

en que  $R_{10}$  y  $R_{11}$  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 representan un grupo divalente con la fórmula parcial  $-O-(CH_2)_y-O-$  ( $y = 1$  ó  $2$ ) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra, y

15

B significa un radical divalente de la fórmula parcial  $\text{>NR}_{12}$  ( $R_{12} =$  hidrógeno, alcohilo inferior, alqueniilo, alquiniilo, cicloalcohilo o arilo eventualmente sustituido), o  $-OCH_2-$  (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como  $-(CH_2)_2-$ .

20

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

A significa preferiblemente hidrógeno o también un radical acilo, especialmente los radicales acilo especiales mencionados para  $R_1$ .

25

Caso de que  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$  signifiquen un grupo alcohilo 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

$R_1$  en el significado de grupos alqueniilo o alquiniilo o

1 grupos alquenciloxi o alquiniloxi son los grupos vinilo,  
 alilo, etinilo, aliloxi o propargiloxi. Grupos cicloalco-  
 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-  
 5 nificado de halógeno, es, por ejemplo, flúor, cloro o  
 bromo, y además también yodo.

10 Cuando  $R_1$  significa un grupo acilo, entran en  
 consideración para ello, por ejemplo, los radicales aceti-  
 tilo, propionilo, butirilo o isobutitilo, un radical fenace-  
 tilo, benzoílo o naftoílo eventualmente sustituido en el  
 grupo fenilo con halógeno, con grupos alcoholo inferior,  
 nitro, ciano y/o carboxilo. Los mismos grupos pueden ser  
 tomados en consideración también para la esterificación  
 15 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  
 $-OCH_2-O-$ , se trata preferiblemente del grupo 3,4- $OCH_2-O-$ .

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, 2-metiletileno, 1,1-dimetiletileno, 1,1-dimetil-  
 propileno, 1,1-dimetilbutileno, o 1,1,4,4-tetrametilbuti-  
 leno.

30 Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenaminopropanos  
 según el invento poseen por lo menos un átomo de carbono

1 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 dibenzoyl- o di-para-toluil-D-tartárico, ácido D-3-bromo-canfo sulfónico o ácido (-)-2,3,4,5-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, pudiéndose añadir por ejemplo tras la primera cristalización, también un agente solubilizador (por ejemplo alilamina en éter de petróleo). Sin embargo, se 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 efecto farmacológico (preferiblemente la actividad bloqueadora  $\beta$ -adrenérgica) es usualmente más intensa en aquella forma ópticamente activa que tiene la configuración absoluta "S".

Una sal por adición de ácido apropiada del compuesto según el invento es, por ejemplo, una sal que se puede obtener por reacción con un ácido inorgánico, tal como por ejemplo un clorhidrato, bromhidrato, fosfato o sulfato; o también una sal, que se puede obtener por reacción con un ácido orgánico, tal como por ejemplo un metansulfonato, maleato, acetato, oxalato, lactato, tartrato, 8-cloroteofilinato, salicilato, citrato,  $\beta$ -naftoato, adipato, 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.

30

Los compuestos de la fórmula general I o sus sa-

1 les por adición de ácido fisiológicamente compatibles han  
manifestado en el ensayo con animales una combinación de  
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 cardíacas,  
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  
10 del Toliprolol). Es extraordinariamente importante desde  
el punto de vista terapéutico, también, la posibilidad del  
tratamiento de cuadros de enfermedad hipertensos. Compara-  
do con  $\alpha$ -bloqueadores conocidos, tales como por ejemplo  
la Fentolamina, resulta en este caso la ventaja de una  
15 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 tra-  
tamiento de enfermedades del círculo de formas de presen-  
tación depresivas.

20 Una sustancia extraordinariamente valiosa como  
agente hipotensor activo tanto como  $\alpha$ -adrenolítico como  
también como  $\beta$ -adrenolítico es el 1-( $\alpha$ -naftoxi)-3-  
-[(1,1-dimetil-3-bencimidazolidinon-2-il-propil)-amino]-  
-propanol-2 en forma de una sal por adición de ácido, por  
25 ejemplo, en forma de clorhidrato. Esta sustancia, en inves-  
tigaciones con ratas genéticamente hipertensas, con adminis-  
tración por vía intraperitoneal y oral en una sola vez o  
por vía oral en varias veces, manifiesta una hipotensión  
30 y una bradicardia que se mantienen durante 24 horas (dosis

1 de 10 y 30 mg/kg). En conejos y gatos narcotizados, des-  
 pués de dosis intravenosas de 3 mg/kg se manifiestan hipo-  
 tensión y bradicardia. El efecto  $\alpha$ -adrenolítico es más  
 débil en varias potencias de 10 que el de la Fentolamina  
 (vejiga seminal aislada de rata). El efecto  $\beta$ -adrenolít-  
 5 tico es 3 a 4 veces mayor que el del Propranolol.

Una sustancia extraordinariamente eficaz como  
 agente  $\beta$ -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)-  
 10 -3-N-bencimidazonil-3-propilamino)-propanol-(2) en for-  
 ma 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  
 15 llamativos en los sectores precedentemente indicados se  
 exponen seguidamente:

a) Sustancias con  $\beta$ -adrenólisis sobresaliente

1- $\sphericalangle$ 3,3-dimetil-3-(3-orto-clorofenoxi-2-hidroxipropil)-  
 20 -propilamino $\sphericalangle$ -3-fenilimidazolidinona-2  
 1-(2-clorofenoxi)-3- $\sphericalangle$ (1,1-dimetil-3-bencimidazolidinon-  
 2-il-propil)-amino $\sphericalangle$ -propanol-(2)  
 1- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinon-2-il)propil-ami-  
 no $\sphericalangle$ -3-(2-metilfenoxi)-propanol-(2)  
 25 1-(2-alilfenoxi)-3-(N-bencimidazonil)-3-propilamino)-  
 -propanol-(2)  
 1-(3-metilfenoxi)-3-(N-bencimidazonil-3-propilamino)-  
 -propanol-(2)  
 30 1-(3-metoxifenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidi-

- 1 nonil)-propilamino-1- $\gamma$ -propanol-(2)  
 1-(2-propargiloxifenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1- $\gamma$ -propanol-(2)  
 1-(2-acetil-4-aminobutirilfenoxi)-3-(3-N-bencimidazonil-1,1-dimetil-1-propilamino)-propanol-(2)
- 5 1-(2-cloro-5-metilfenoxi)-3-(3-N-bencimidazonil-1,1-dimetil-1-propilamino)-propanol-(2)

b) Sustancias con hipotensión y/o bradicardia pronunciadas

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

- 1 1-(2-propargiloxifenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)  
 1-(3-metoxifenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)  
 5 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3- $\sphericalangle$ 2-(3-fenilimidazolidinonil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)  
 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)  
 15 1-(2-bromofenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1-metil-2-N-bencimidazoloni-  
 nil)-etilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)  
 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 1-(4-clorofenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-N-(1,2,3,4-tetrahidro-  
 quinolonil)-propilamino-1 $\sphericalangle$ -propanol-(2)

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

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

30 Las sustancias activas de acuerdo con el inven-

1 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-  
5 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  
10 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 efecto de liberación retardada, tales como carboxipcli-  
15 metileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulo-  
sa 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 ta-  
20 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-  
compatibilidades, el núcleo puede consistir también en va-  
rias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas,  
25 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.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones  
30 de sustancias activas según el invento pueden contener

1 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

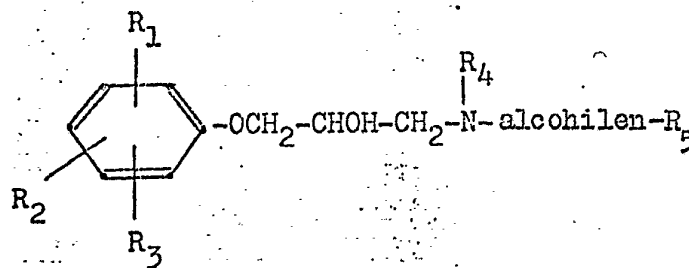
25 Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas, tales como, por ejemplo, agentes dilatadores de la coronaria tales como Dipiridamol, agentes simpaticomiméticos, tales como Isoprena-

30

1 - lina u Orciprenalina, cardioglicósidos o tranquilizantes, tales como Clorodiazepóxido, 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, 5 Reserpina o Guanetidina, agentes antiparkinson, tales como Benzhexol, o  $\alpha$ -bloqueadores tales como Fentolamina.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I se efectúa mediante hidrogenación catalítica de compuestos de la fórmula general

10



15

en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba indicados y  $R_4$  representa un grupo protector, tal como, p. ej., un radical arilmetilo.

20

Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenamino-propanos protegidos en posición N empleados como material de partida de la fórmula II 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.

25

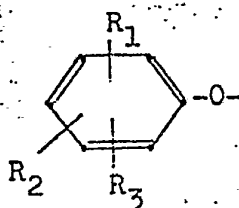
Así, por lo tanto, la síntesis de los nuevos compuestos puede efectuarse combinando entre sí los 4 si-

30

26098

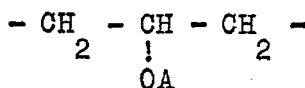
1 - quientes radicales:

1. Un radical ariloxi de la fórmula



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

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

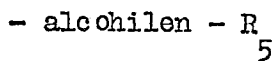


3. Un radical imino de la fórmula



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

4. Un grupo heterocíclico de la fórmula



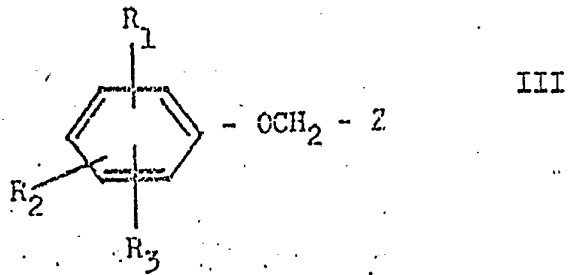
25 en donde alcoholen y  $R_5$  tienen los significados antes mencionados.

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

30 En particular, esto se expresa en los siguientes

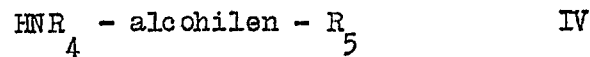
1 tes procedimientos concretos.

Reacción de un compuesto de la fórmula general



en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados antes men-  
 cionados y Z significa el grupo  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  o bien

10  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$  (Hal = halógeno, A como anteriormente), con  
 una amina de la fórmula general

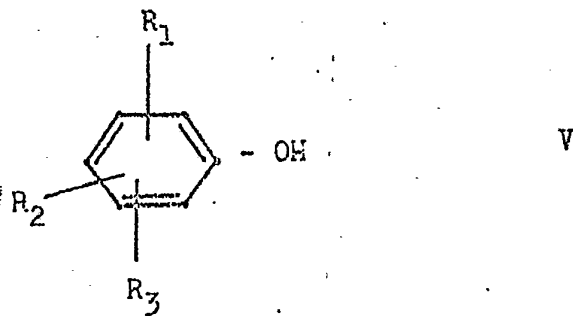


15

en donde  $R_4$  y  $R_5$  así como alcoholen tienen los significa-  
 dos arriba indicados.

En tal caso, compuestos de la fórmula general  
 III pueden ser preparados a partir de fenoles de la fór-  
 mula general

20



25

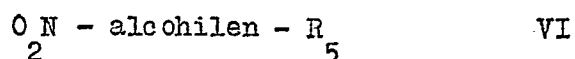
en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba men-  
 cionados, es decir un eslabón según 1 del precedente es-

1 esquema de reacción, con epiclorhidrina  $\text{Cl}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2$ , es 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 5 lo que sigue con mayor detalle;

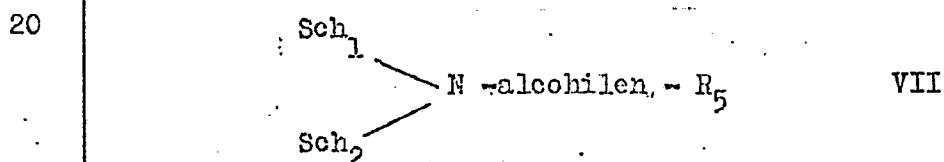
Compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados

10 a<sub>1</sub>) por reducción de compuestos nitrados de la fórmula general



en donde alcoholen y R<sub>5</sub> tienen los significados arriba indicados. Este procedimiento conduce a los compuestos de la 15 fórmula general IV, en los cuales R<sub>4</sub> es representado por hidrógeno.

b<sub>1</sub>) por separación de uno o dos grupos protectores a partir de compuestos de la fórmula general



25 en donde Sch<sub>1</sub> significa un grupo protector usual, por ejemplo un radical acilo, un radical con la fórmula parcial -COO-D (D = alcoholo, arilmetilo, arilo) o un radical arilmetilo y Sch<sub>2</sub> puede tener los significados de - Sch<sub>1</sub>, pero adicionalmente puede significar también hidrógeno o conjuntamente con Sch<sub>1</sub> el grupo =CH-D (en donde D 30

1 tiene los significados antes mencionados) o el radical de un ácido dicarboxílico (por ejemplo el radical succinilo o ftalilo).

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

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

10

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(3-metoxifenoxi)-3-(3-N-1,2,3,4-tetrahidroquinolon-2-il-propilamino)-propanol-2 según el modo de procedimiento a)

15

6,1 g de 1-(3-metoxifenoxi)-3-(3-N-1,2,3,4-tetrahidroquinolon-2-il-bencilpropilamino)-propanol-2 son disueltos en 50 ml de metanol e hidrogenados sobre paladio/carbón bajo 5 atmósferas manométricas a 60°C. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión, el disolvente es separado por destilación y el residuo es purificado sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones homogéneas, después de separar la mezcla de disolventes por destilación, proporcionan un residuo, que es disuelto en HCl alcohólico. Tras añadir éter se separa el clorhidrato en forma incolora por cristalización. Este es recristalizado nuevamente en metanol con adición de éter. Rendimiento 2,7 g. Punto de fusión 122-123°C.

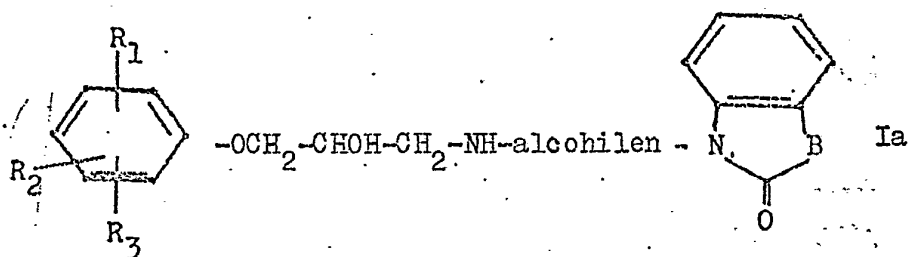
20 El cromatograma en capa delgada es homogéneo.

25

30

1 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1,  
por desbencilación de la correspondiente amina de la fórmula II en metanol con carbono de paladio/H<sub>2</sub>, se sintetizan también las siguientes sustancias de la fórmula general I a

5



10

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

15

20

25

30

26098

26098

30 25 20 15 10 5 1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	-NH-	217 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	dito	dito	214 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	dito	169 (maleato)
2-Cl	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OCH <sub>2</sub> -	153 (para-amino benzoato)
2-Cl	H	H	dito	-NH-	166 (maleato)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		dito	-OCH <sub>2</sub> -	125 (clorhidrato-monohidratado)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		dito	-NH-	161 (clorhidrato-monohidratado)
H	dito		dito	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	95 (clorhidrato-monohidratado)
3-CH <sub>3</sub>	H	H	dito	-NH-	164 (clorhidrato-monohidratado)
3-CH <sub>3</sub>	H	H	dito	-OCH <sub>2</sub> -	104 (clorhidrato-monohidratado)
3-CH <sub>3</sub>	H	H	dito	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	107 (formiato)
2-Cl	H	H	dito	dito	85 (formiato)
2-allyloxi	H	H	dito	-NH-	154 (maleato)

26098

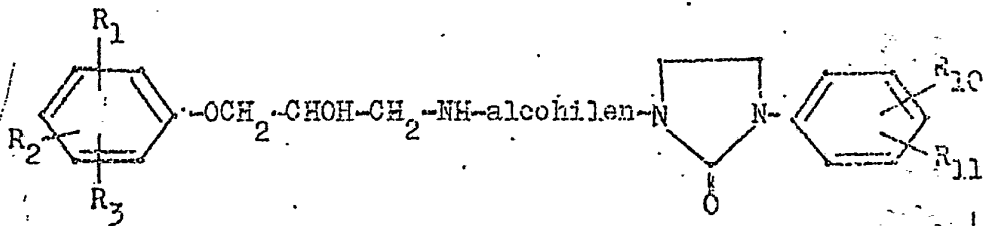
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	alcoholes	B	Punto de fusión (en °C)
2-OH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -	-NH-	160 (base)
2-CN	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-NH-	aceite
2-Br	H	H	ditto	-NH-	aceite
2-allyloxi	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-COCH <sub>2</sub>	183 (sulfato)
ditto	H	H	ditto	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	108 (para-amino benzoato)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-NH-	134 (succinato)
2-allyl	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	ditto	162 (maleato)
ditto	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-COCH <sub>2</sub> -	181 (para-amino benzoato)
2-OH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-NH-	187 (maleato)
2-OH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	ditto	134 (para-amino benzoato)
2-OH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-COCH <sub>2</sub>	157 (para-amino benzoato)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
2-CH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	143 (para-aminobenzoato)
2-n-propil	H	H	dito	-NH-	165 (maleato)
2-n-propoxi	H	H	dito	-OCH <sub>2</sub> -	186 (sulfato)
4-OCH <sub>3</sub>	H	H	dito	-NH-	193 (maleato)
dito	H	H	dito	-OCH <sub>2</sub> -	159 (para-aminobenzoato)
2-CN	H	H	dito	-NH-	167 (maleato)

26098

1 Por hidrogenación catalítica de la correspondiente amina de la fórmula II en metanol con Pt/H<sub>2</sub> a la temperatura de reflujo, según el método del Ejemplo 1, se obtuvieron además también las siguientes sustancias de la fórmula Ib

5



10

Ib

15

20

25

30

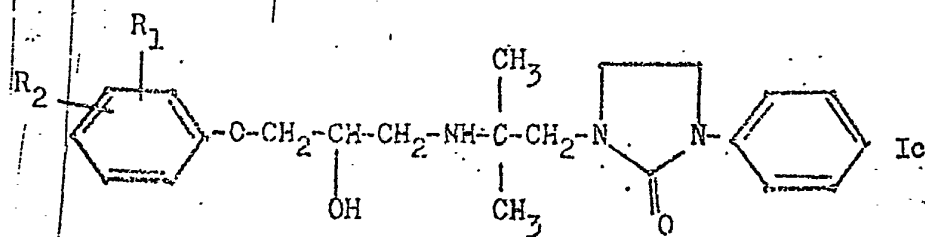
26098

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	alcoholen	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	Punto de fusión °C
2-Cl	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	185 (clorhidrate)
H	2,3-CH=CH-CH=CH-		ditto	H	H	228 (clorhidrate)
3-CH <sub>3</sub>	H	H	ditto	H	H	150 (clorhidrate)
2-allyloxi	H	H	ditto	H	H	222 (sulfato)
2-Cl	H	H	ditto	2-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	183 (sulfato)
2-Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	78 (base), 152 (clorhidrate)
2-allyl	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	118 (formiato)
2-CH <sub>3</sub>	H	H	ditto	H	H	181 (clorhidrate)
2-Cl	H	H	ditto	H	3-CF <sub>3</sub>	133 (formiato)
2-n-propyl	H	H	ditto	H	H	110 (formiato)
2-n-propoxi	H	H	ditto	H	H	226 (sulfato)
2-CN	H	H	ditto	H	H	186 (clorhidrate)
2-Cl	4-Cl	H	(CH) <sub>3</sub> <sup>2</sup> -CH-CH <sub>2</sub> -	H	H	106 - 109 (base)
4-OH	H	H	(CH) <sub>2</sub> <sup>3</sup>	H	H	198 - 200 (oxalato)

30 25 20 15 10 5 4

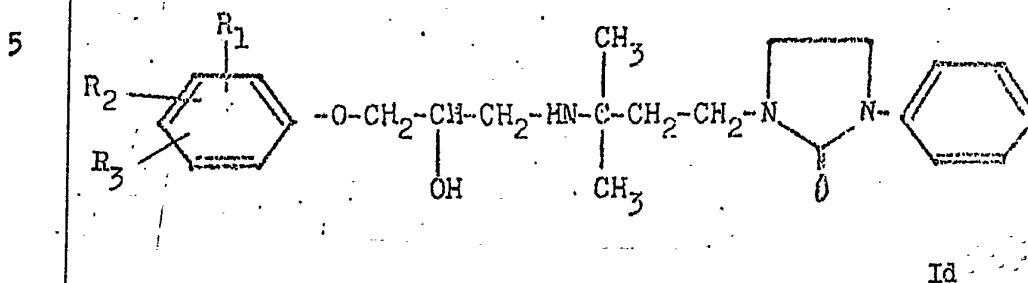
1 De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por desbencilación de la correspondiente amina de la fórmula general II en etanol con Pt/H<sub>2</sub> a 5 atmósferas manométricas, se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ic

5



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C (base)
15	2-CN	H	117 - 118
	2-Br	H	106 - 109
	3-CH <sub>3</sub>	H	112 - 115
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	85 - 87
	2-Cl	6-Cl	98 - 100
20	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	aceite
	2-Cl	H	96 - 101
	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	134 - 136 (oxalato)
	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	73 - 76
	3-OCH <sub>3</sub>	H	184 - 186 (oxalato)
25	4-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	138 - 139
	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	177 - 180 (oxalato)

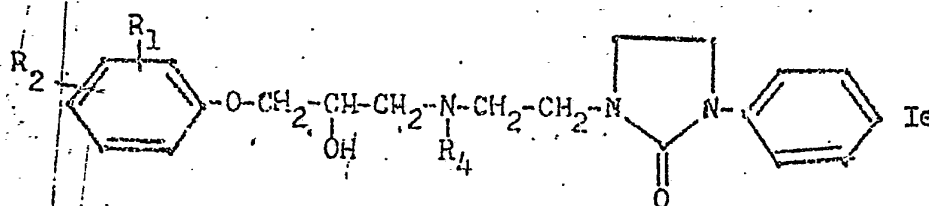
1 De acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1, a partir de la correspondiente amina terciaria de la fórmula general II y metanol, se preparan además los siguientes compuestos de la fórmula Id:



10

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Punto de fusión, 20 (base)
2-NO <sub>2</sub>	H	H	84 - 86
2-Cl	6-Cl	H	84 - 86
2-Br	H	H	104 - 107
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	76 - 78
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	102 - 104
H	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	97 - 99
4-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	147 - 150
3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	H	84 - 86
2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	H	207 - 208 (oxalato)
2-Cl	4-Cl	H	159 - 163 (clorhidrato)
4-OCH <sub>3</sub>	H	H	97 - 99
3-OCH <sub>3</sub>	H	H	83 - 85
3-CF <sub>3</sub>	H	H	119 - 121

1 De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por des-  
 5 bencilación del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-  
 -(2) terciario de la fórmula general II, se prepararon -  
 además los siguientes compuestos de la fórmula Ie:



10 así como

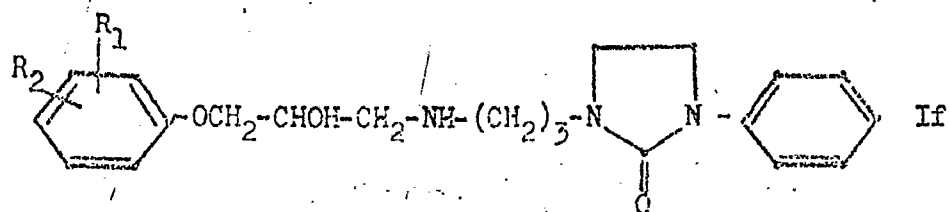
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
4-OH	H	150 - 155
3-OH	H	viscoso

20 Según el método del Ejemplo 1, a partir de la  
 correspondiente N-bencilamina de la fórmula general II  
 con Pt/c e hidrógeno, se sintetizan además los compuestos  
 de la fórmula If:

25

30

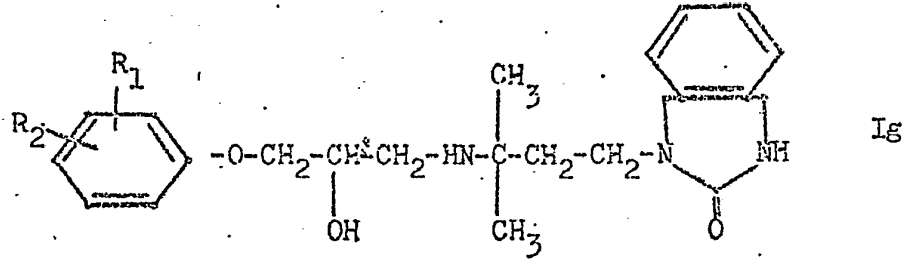
1



5

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (base)
10	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=CH <sub>2</sub>	H	114 - 116
15	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>3</sub>	102 - 104
	3-CH <sub>3</sub>	H	94 - 97
20	2-O-CH=CH <sub>2</sub>	H	108 - 110
	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	78 - 79
	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		101 - 103
	4-Cl	H	128 - 131
	3-CF <sub>3</sub>	H	105 - 107
25	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-CN	H	105 - 108
30	2-NH <sub>2</sub>	H	190 - 192 (diclorhidrato)

1 Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ig por desbencilación de la correspondiente l-N-bencilamina de la fórmula II en metanol a reflujo:



10

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (maleato)
3-OCH <sub>3</sub>	H	167 - 168
2-Cl	6-Cl	168 - 170
2-Br	H	160 - 162
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	174 - 175
2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	183 - 184
3-CF <sub>3</sub>	H	185 - 187
4-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	195 - 197
2-CO-CH <sub>3</sub>	4-NHCOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	145 - 147
4-NO <sub>2</sub>	H	213 - 215
3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	136 - 139 (base)
2-O-CH <sub>2</sub> -O=CH	H	154 - 157
2-Cl	4-Cl	191 - 193

25

así como

30

26098

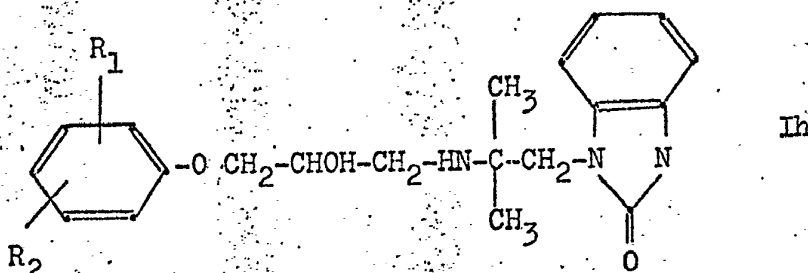
1

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

5

De modo análogo al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ia por desdoblamiento de la correspondiente tritilamina de la fórmula general II en metanol.

10



15

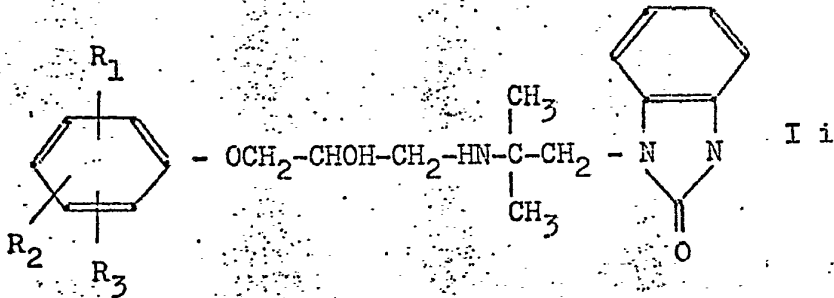
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
2-OCH <sub>2</sub> -C≡CH	H	203 - 205
2-CN	H	195 - 197
2-Cl	6-Cl	242 - 244
2-Br	H	201 - 203
2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	243 - 245
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	210 - 212
4-OCH <sub>3</sub>	H	214 - 216
3-OCH <sub>3</sub>	H	191 - 194
2-O-CH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

30

1 así como

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (bromhidrato)
	4-OH	H	248 - 251
5	3-OH	H	230 - 232

10 Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula Ii recopilados en la siguiente Tabla, a partir de la correspondiente N-bencilamina de la fórmula general II



20

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (base)
	2-Cl	6-Cl	132 - 136
	2-CN	H	90 - 94
	2-Br	H	128 - 130
25	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	78 - 81
	3-CH <sub>3</sub>	H	104 - 105
	3-CF <sub>3</sub>	H	139 - 140
	2-CO-CH <sub>3</sub>	4-NHCOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	166 - 169
30	4-OCH <sub>3</sub>	H	117 - 120

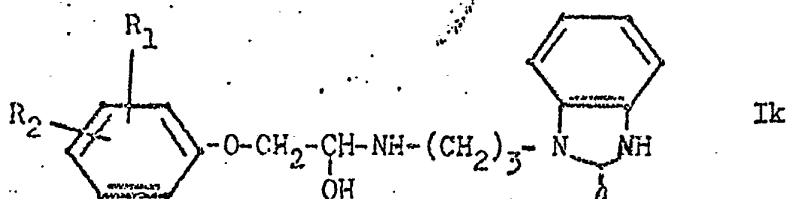
1

$R_1$	$R_2$	Punto de fusión, °C (base)
4-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	143 - 146
H	2,3-(-CH=CH-) <sub>2</sub>	150 - 154
3-OCH <sub>3</sub>	H	viscoso
2-Cl	4-Cl	140 - 143
2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	101 - 103

10

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon también los compuestos de la fórmula Ik expuestos en la siguiente tabla, a partir de la correspondiente N-bencilamina de la fórmula general II en etanol a reflujo:

15



20

$R_1$	$R_2$	Punto de fusión, °C
3-CH <sub>3</sub>	H	133 - 135 (base)
2-CN	H	158 - 159 (óxalato)
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)

30

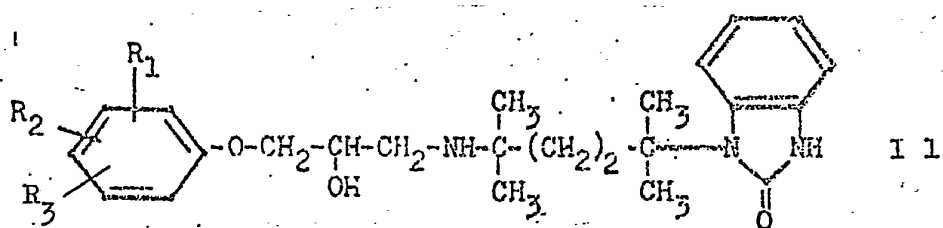
1

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C
	4-NH-CO-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6-CO-CH <sub>3</sub>	140 - 143 (base)
	4-CO-CH <sub>3</sub>	H	122 - 125 (base)
5	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	97 - 99 (base)

10

Según el método del Ejemplo 1, por desbencilación del 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2)terciario de la fórmula general II así como del metanol, se preparan además los siguientes compuestos de la fórmula I 1

15



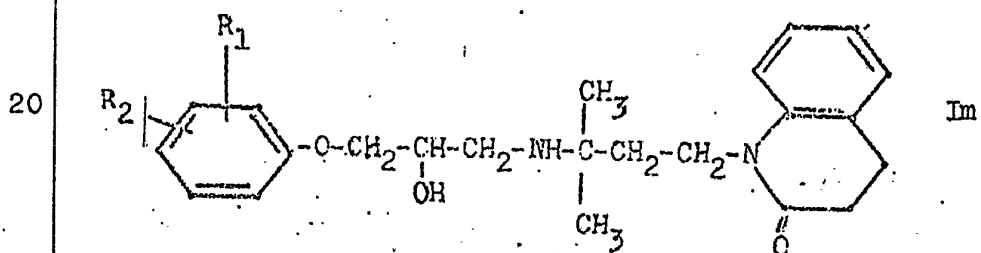
20

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Punto de fusión, °C (base)
	2-Cl	4-Cl	H	99 - 103
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	100 - 103
	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	120 - 125
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	147 - 148
25	2-Cl	6-Cl	H	113 - 115
	3-OCH <sub>3</sub>	H	H	128 - 131
	4-CO-CH <sub>3</sub>	H	H	131 - 133
	2-Br	H	H	100 - 102

26098<sup>30</sup>

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Punto de fusión, °C (base)
	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	H	118 - 122
	4-CH <sub>3</sub>	H	H	135 - 137
5	2-OCH <sub>3</sub>	H	H	91 - 93
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	109 - 111
	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	108 - 111
	2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	H	109 - 110
	3-CH <sub>3</sub>	H	H	118 - 119
10	H	2,3-(-CH=CH-) <sub>2</sub>	H	90 - 92
	2-CN	H	H	107 - 109

15 Según el método del Ejemplo 1 se prepararon -  
 otros compuestos de la fórmula Im a partir de la corres-  
 pondiente N-bencilamina de la fórmula general II en meta-  
 nol:



25

30

1

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

5

10

15

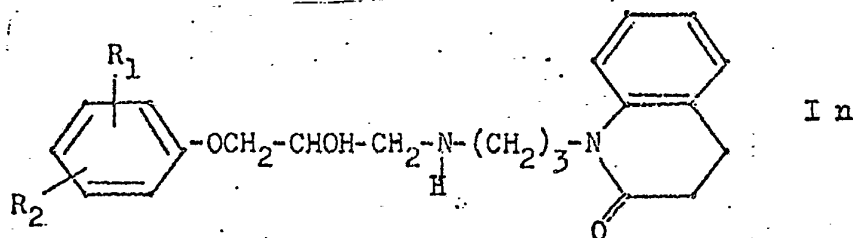
así como

20

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

25

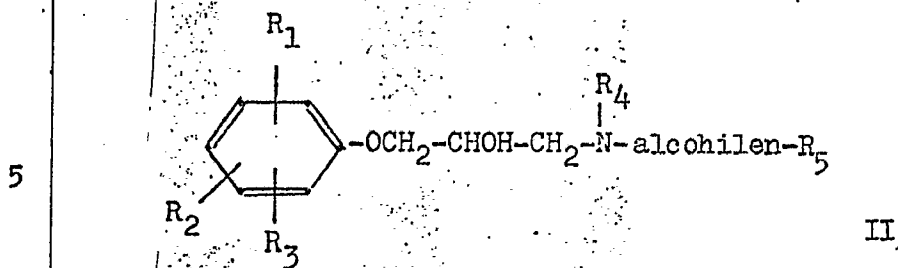
Según el método del Ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula



30

26098

1 a partir de la correspondiente N-bencilamina de la fórmula general II:

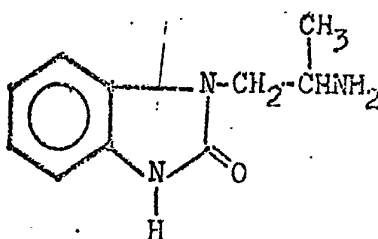


La preparación de los nuevos productos intermedios de la fórmula general IV es explicada mediante los siguientes ejemplos:

10

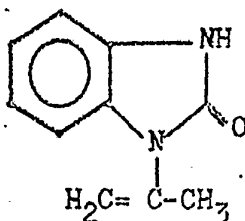
Ejemplo 2

15



A partir de 69,6 g del compuesto

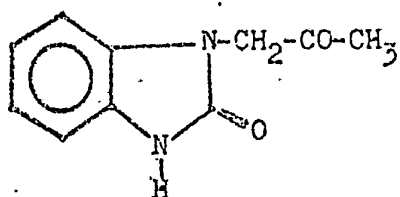
20



25 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

30

1



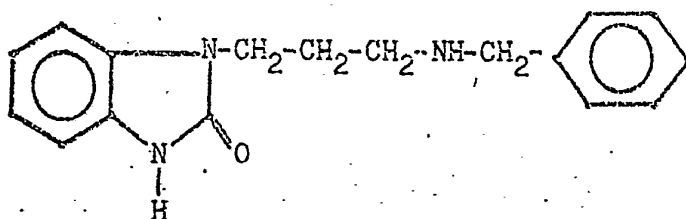
5

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 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 amínico representado primeramente en la página 53, en forma de clorhidrato (punto de fusión 267 - 270°C).

15

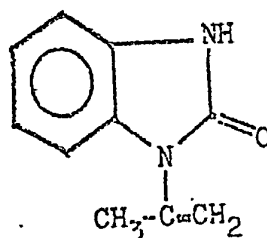
Ejemplo 3



20

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

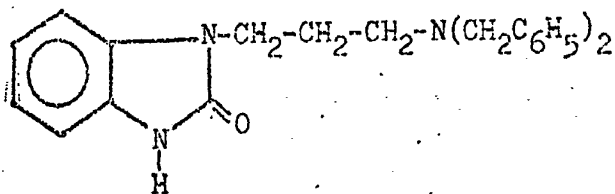
25



30  
26098

1 y a continuación 0,44 moles de cloruro de 3-(dibencilami-  
no)-propilo en 300 ml de alcohol absoluto. La mezcla de  
reacción es puesta en ebullición a reflujo durante 6 ho-  
ras, y después de la separación del cloruro de sodio resul-  
tante se mezcla, con agitación y enfriamiento, con 45 ml  
5 de  $H_2SO_4$  concentrado. Después de 3 horas se añaden 700 ml  
de agua, el alcohol se separa por destilación y tras aña-  
dir amoníaco se aísla el compuesto

10



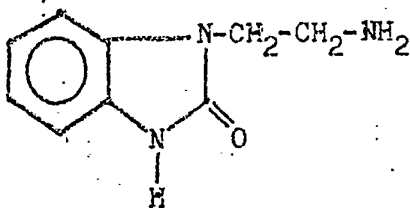
(punto de fusión 146°C en acetonitrilo).

15

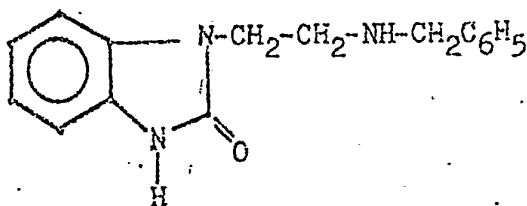
60 g de este compuesto son hidrogenados en una  
mezcla de 400 ml de metanol y 200 ml de agua en presencia  
de 16 ml de ácido clorhídrico concentrado y de paladio so-  
bre carbón a 60°C y 5 atmósferas manométricas hasta la ab-  
sorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto antes  
20 mencionado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

#### Ejemplo 4

25



1 // Una solución de 53,4 g de

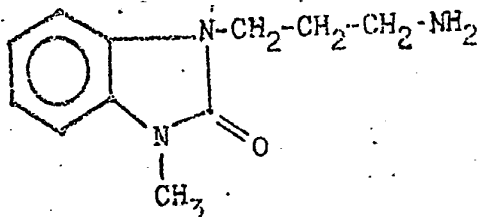


5

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%.

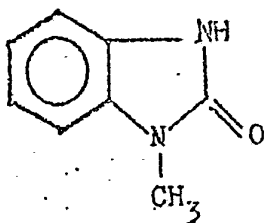
10

Ejemplo 5



15

A una solución de 31,1 g de



20

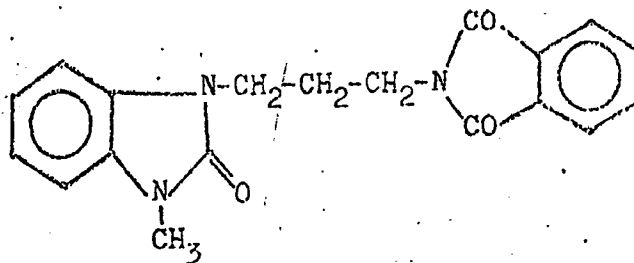
en 150 ml de Hexametapol se añaden bajo nitrógeno 10,1 g de hidruro de sodio y 45 g de N-(3-cloropropil)-ftalimida, y se agita a 100°C durante 5 horas.

25

El compuesto aislado:

30

1



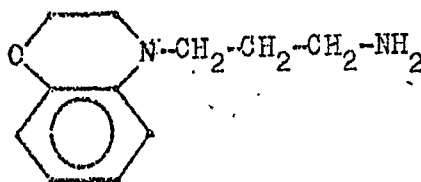
5

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°C en alcohol).

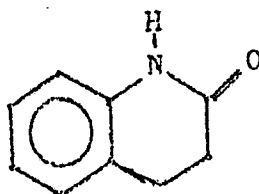
15

#### Ejemplo 6



20

A una solución de 9,2 g de

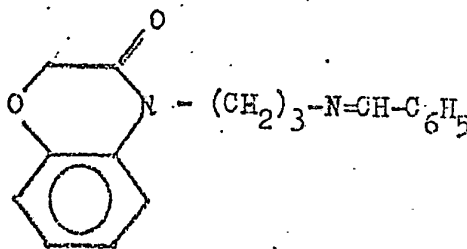


25

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

1 — durante 5 horas a 100°C la solución es vertida sobre hielo,  
y el compuesto:



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

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

15

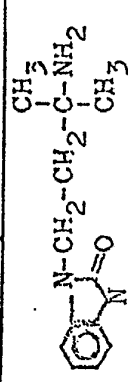
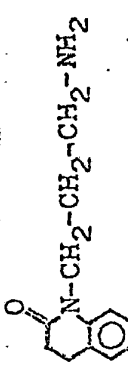
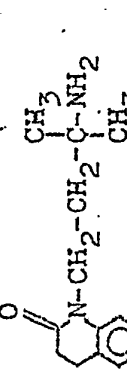
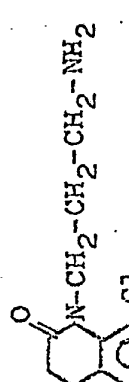
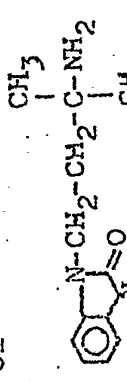
20

25

30

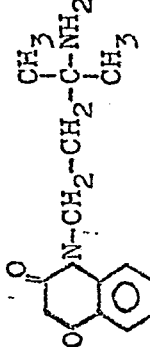
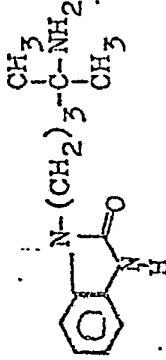
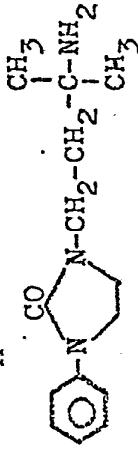
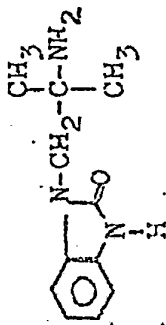
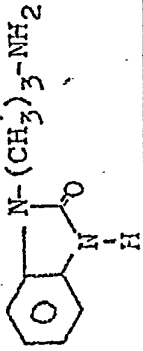
26098

26098

30	Fórmula	20	15	10	5	1
		Punto de fusión [°C] base		Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal	
	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1cccnc1</chem>	175		Clorhidrato x H <sub>2</sub> O	280	
	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem>			Clorhidrato	150	
	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem>			Maleato	157	
	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1c(Cl)c(Cl)ccc1</chem>			Clorhidrato	214-216	
	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem>			Clorhidrato	277-279	

26098<sup>30</sup>

1 5 10 15 20 25 30

Fórmula	Punto de fusión [°C] base	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
	76	Clorhidrato	237-239
	135	Clorhidrato	266-268
	76	Clorhidrato x H <sub>2</sub> O	140,5
	135	Clorhidrato	306
		Clorhidrato	253



30  
25  
20  
15  
10  
5  
1

Fórmula  
Punto de fusión  
[°C] base  
Forma de sal  
Punto de fusión  
[°C] Sal

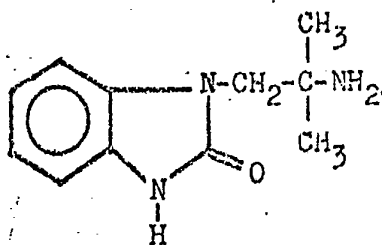


P

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

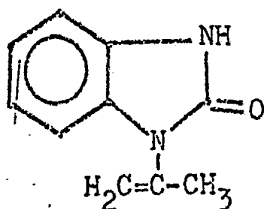
Fórmula	Punto de fusión base [°C]	Forma de sal	Punto de fusión Sal [°C]
 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)N1CCCN1C2=CC(=C(C(F)=F)F)C=C2</chem>	81	Clorhidrato	246
 <chem>C1CCCN1C(=O)N2CCCN2C3=CC=CC=C3</chem>		Clorhidrato	246

26098

1 Ejemplo 7

5

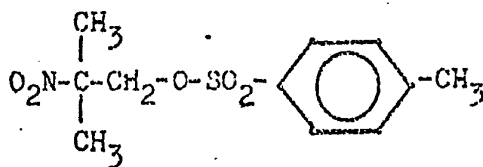
Una solución de 174 g de



10

15

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

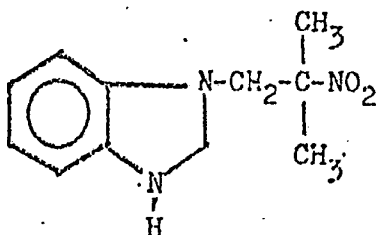


20

(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

compuesto:



30

- 1 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).
- 5 El clorhidrato tiene el punto de fusión 306°C.

### Ejemplos de formulación

#### 1. Tabletas

10	1-(2-cianofenoxi)-3- $\gamma$ -1,1-dimetil-4-(N-bencimidazolón-(2)-il)-butilamino-1 $\gamma$ -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
		<hr/>
		445,0 mg

- 20 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.

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

1 - 2. Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas está compuesto del siguiente modo:

5	Oxalato de 1-(4-hidroxifenoxi)-3-[1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinon-(2)-il)-propil-amino-1]-2-propanol-(2)	25,0 mg
	Fécula de maíz	175,0 mg
		<hr/> 200,0 mg

10 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.

15

3. Grageas de liberación retardada

Núcleo:

20	1-( $\alpha$ -naftoxi)-3-[1,1-dimetil-3-(N-bencimidazolón-(2)-il)-propilamino-(1)]-2-propanol-(2)	HCl	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)		295,0 g
	Acido esteárico		20,0 g
	Acetato-ftalato de celulosa (CAP)		40,0 g
25			<hr/> 380,0 g

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

30

1 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 contiene 25 mg de sustancia activa.

5

4. Tabletas

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

20 En lugar de la sustancia con actividad  $\beta$ -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-fenilimidazolón-(2)-il)-etilamino-1]- $\gamma$ -propanol-2 y 1-(2-propargiloxifenoxi)-3-

25 -(1,1-dimetil-N-bencimidazolón-(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 in-

30

26098

1 tensamente 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

5 de la segunda sustancia activa.

10

15

20

25

30

1

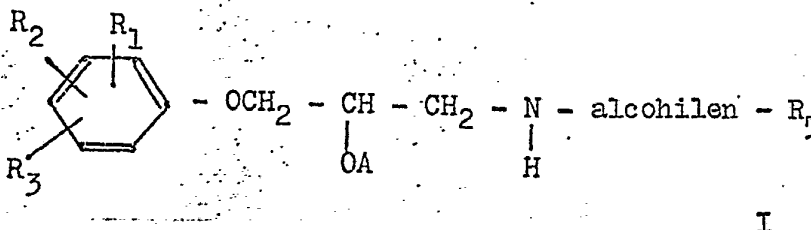
REIVINDICACIONES

5

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

10

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



15

20

25

30

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 alcoxi alcohol con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenoilo o alquiniilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenoiloxi o alquiniiloxi 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  $\text{A}'$  significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial  $-\text{COR}_6$ , en donde  $\text{R}_6$  significa hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, arali

1 -fático o aromático, de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$  o  $\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ , en que  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  significan hidrógeno, alcohol o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical piperolidino, piperidino o morfolino, o un grupo arilo, arilo

5 xi o aralcoxi de bajo peso molecular (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi) eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, alcohol, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o significan un radical con la fórmula parcial  $\text{NH}-\text{R}$  o  $\text{N}-\text{alcohol}-\text{R}$ , en donde  $\text{R}$  significa grupos

10 alcohol o acilo inferiores tales como los grupos  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{N}-\text{SO}_2$ , alcohol- $\text{O}-\text{CO}$ , o los grupos  $\text{CONH}-\text{alcohol}$ ,  $\text{CON}(\text{alcohol})_2$ ,  $-\text{CONH}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$  así como  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ ;  $\text{R}$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo

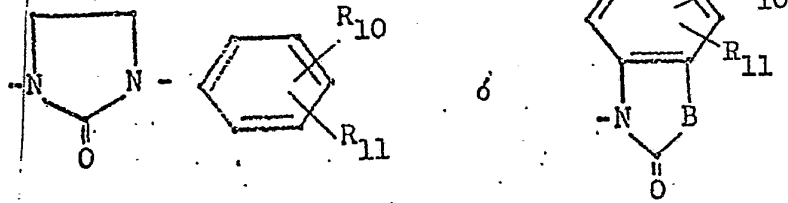
15 alcohol o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 15 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo alqueno

20 lo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino, o conjuntamente con  $\text{R}$  las agrupaciones divalentes  $3,4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$  ó  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3$ , preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;  $\text{R}_3$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo

25 alcohol 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  $\text{OH}$ ;  $\text{R}_5$  significa los grupos heterocíclicos

30

1



5

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 un grupo divalente con la fórmula parcial

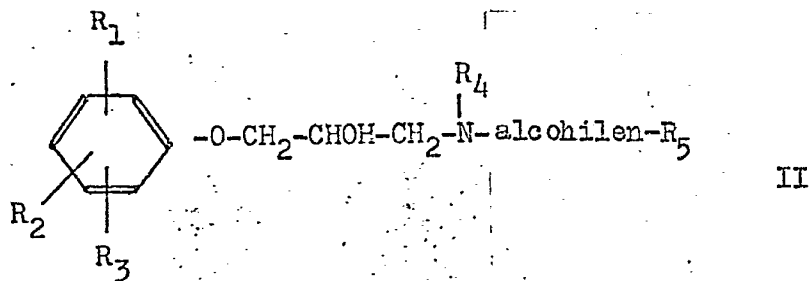
10

$-O-(CH_2)_y-O-$  (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

15

$NR_{12}$  (R<sub>12</sub> = hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno, alquino, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido), o  $-OCH_2-$  (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como  $-(CH_2)_2-$ ; alcoholen significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificada con 1 a 12 átomos de carbono; A significa preferiblemente hidrógeno o también un radical acilo, especialmente los radicales acilo especiales expuestos para R<sub>1</sub>; así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hidrogenan catalíticamente compuestos de la fórmula general II

25



30

1 en los cuales R representa un radical arilmetilo y un  
grupo protector y los restantes grupos tienen los signi-  
ficados antes indicados, o porque a continuación, en caso  
deseado, se transforman los compuestos obtenidos en sus  
sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque se parte de materiales de partida óp-  
ticamente activos.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque se transforman los compuestos racémi-  
cos de la fórmula general I, por reacción con ácidos au-  
xiliares apropiados, en sus sales diastereoisómeras, y es-  
tas 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 an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 02. OCT. 1978

P.A.  
Alberto de Elzaburu  
Por Poder

25