

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

-5 ENE. 1979

NUMERO

471.802

ⓐ A1

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

<p>ⓐ PRIORIDADES:</p> <p>ⓑ NUMERO</p> <p>P 26 44 833.9</p>	<p>ⓓ FECHA</p> <p>5-10-1976</p>	<p>ⓔ PAIS</p> <p>R.F.Alemana</p>
--	---------------------------------	----------------------------------

<p>ⓕ FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>ⓖ CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>C07C, D, A61K</p>	<p>ⓗ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p> <p>Div. No. 462.868</p>
------------------------------	---	--

ⓘ TITULO DE LA INVENCION

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

ⓙ SOLICITANTE (S)

C.H. BOEHRINGER SOHN

(Case 1/559
Verf.k - Div.
IX)

ⓚ DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, R.F.A.

ⓛ INVENTOR (ES)

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

ⓜ TITULAR (ES)

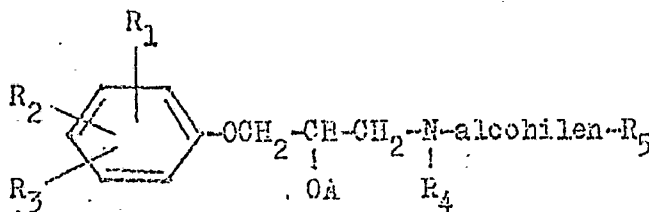
ⓝ REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.-69.548)

jga

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 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 alqueno o alquino con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenoilo o alquinoilo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol o cicloalcohol (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 que x significa cero o un número entero de 1 a 3, y A' significa un grupo ciano, amino, carboximido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial $-\text{COOR}_6$, en que R_6 significa hidrógeno o un radical alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromático de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ó $-\text{C}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$, significando R_7 y R_8 hidrógeno, alcohol o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno-

no, 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, a 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 alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino o, conjuntamente con R_3 , las agrupaciones divalentes:

$-\text{O-CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{O-CO-NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O-CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ ó $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3-$, preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;

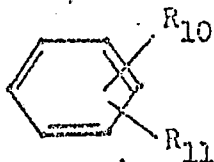
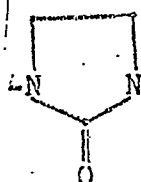
R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi o un grupo OH;

R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo eventual-

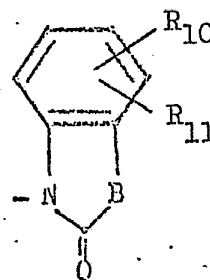
mente sustituido con 7 a 14 átomos de carbono;

R_5 significa los grupos heterocíclicos

5



6



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 calencias libres en posición orto una con relación a la otra, significando por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_{10} ó R_{11} un átomo de halógeno, y

15

B significa un radical divalente de la fórmula parcial

20

$>NR_{12}$ (R_{12} = hidrógeno, alcohilo inferior, alquenilo, alquinilo, cicloalcohilo o arilo eventualmente sustituido), o $-OCH_2-$ (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como $-(CH_2)_2-$.

Alchilen significa un grupo alcohileno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono.

25

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

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

30

isopropilo o isopropoxi, y valores adecuados para R_1 en el significado de grupos alquenoilo o alquinoilo o grupos alquenoiloxi o alquinoiloxi son los grupos vinilo, alilo, etinilo, aliloxi o propargiloxi. Grupos cicloalcohilo 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 significado 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 acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo, un radical fenacetilo, benzilo o naftilo eventualmente sustituido en el grupo fenilo con halógeno, con grupos alcohilo inferior, nitro, ciano y/o carboxilo. Los mismos grupos pueden ser tomados en consideración también para la esterificación del grupo 2-hidroxilo en la cadena lateral propano, es decir para A.

20 Si R_1 representa un radical 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 alcohileno fijado a R_5 es, por ejemplo, el radical etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,1-dimetiletileno, 1,1-dimetilpropileno, 1,1-dimetilbutileno, o 1,1,4,4-tetrametilbutileno.

30 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-pa-
5 ratoluil-D-tartárico, ácido D-3-bromo-canfosulfónico 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
10 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 β -adrenérgica) es usualmen-
15 te 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
20 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, β -naftoato, adipato, 1,1-metil-
25 len-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 sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han 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 terapéuticos. Así, por ejemplo, pueden ser empleados para el tratamiento o profilaxia de enfermedades de los vasos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. En tal caso, el efecto es más intenso que el de los 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 Pentolamina, 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 círculo de formas de presentación depresivas.

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- $\sqrt{3}$, 3-dimetil-3-(3-orto-clorofenoxi-2-hidroxipropil)-

-propilamino-3-fenilimidazolidinona-2

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

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

b) Sustancias con hipotensión y/o bradicardia pronunciadas

10 1-(2-clorofenoxi)-3-(1,1-dimetil-3-bencimidazolidinon-2-il-propil)-amino-propanol-(2)

1-(2-bromofenoxi)-3-(1-metil-2-N-bencimidazoloni-etil-amino-1-propanol-(2)

1-(2,4-diclorofenoxi)-3-(1-metil-2-N-bencimidazoloni-etil-amino-1-propanol-(2)

15 1-(4-clorofenoxi)-3-(1,1-dimetil-3-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinoloni)-propilamino-propanol-(2)

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

20 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).

25 Las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden ser llevadas a las formas de administración galénicas usuales, tales como tabletas, grageas, soluciones, emulsiones, polvos, cápsulas o formas de liberación retardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de los métodos de fabricación usuales. Tabletas adecuadas pueden

5 obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como 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).

10 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 envolvente de grageas, para
15 lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

20 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 carboxi

metilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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,
25 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, Reserpina o Guanetidina,
30 agentes antiparkinson, tales como Benzhexol, o α -bloqueado

res tales como Fentolamina.

El procedimiento según el invento consiste en la hidrogenación en el núcleo de compuestos de la fórmula general

5

10

en donde R_1 hasta R_5 , A y alcoholen tienen los significados arriba indicados, pero por lo menos uno de los radicales R_1 hasta R_3 (o los radicales R_{10} y R_{11} contenidos en el grupo R_5) debe de significar hidrógeno. La halogenación puede efectuarse, por ejemplo, mediante $H\text{ Hal}/H_2O_2$, pudiéndose limitar la sustitución de halógeno también a un radical arilo de la molécula, mediante utilización de un solo equivalente.

15

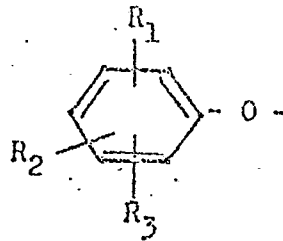
20

Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenamino-propano 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 conocidos, constituidos de manera análoga.

25

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

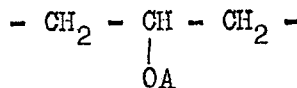


5

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados.

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

10



3. Un radical imino de la fórmula

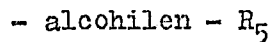
15



en que R₄ tiene los significados arriba designados.

4. Un grupo heterocíclico de la fórmula

20



en donde alcoholen y R₅ tienen los significados antes mencionados.

25

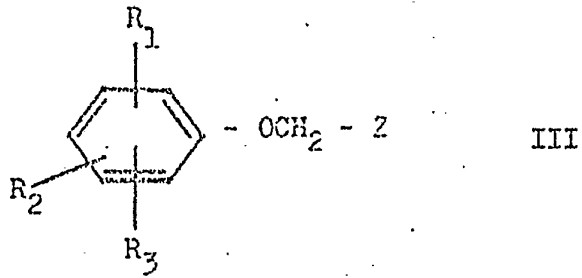
Las diferentes etapas intermedias pueden realizarse en principio en cualquier orden de sucesión deseado.

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

Reacción de un compuesto de la fórmula general

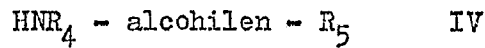
30

29098



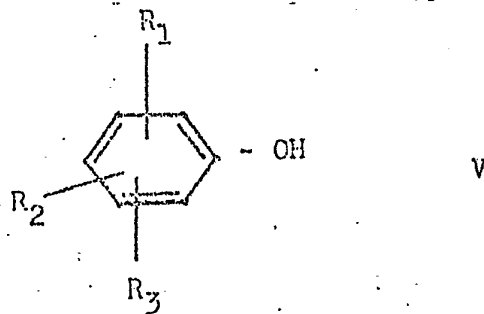
en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados antes mencionados y Z significa el grupo $-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$ o bien $-\underset{\text{OA}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{Hal}$

10 (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 significados arriba indicados.

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



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 $\text{Cl}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$, es decir un eslabón de acuerdo con 2 del precedente esquema de reacción.

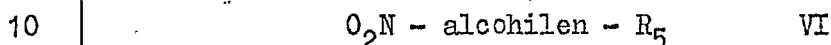
30

29098

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.

5 Compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados

a) por reducción de compuestos nitrados de la fórmula general

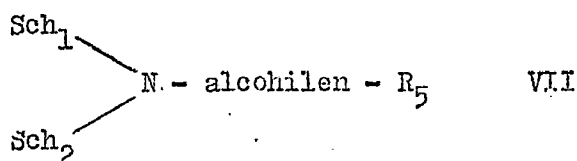


en donde alcoholen y R_5 tienen los significados arriba indicados. Este procedimiento conduce a los compuestos de la fórmula general IV, en los cuales R_4 es representado por hidrógeno.

15

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

20



en donde Sch_1 significa un grupo protector usual, por ejemplo un radical acilo, un radical con la fórmula parcial

25

$-\text{COO}-D$ ($D = \text{alcoholo, arilmetilo, arilo}$) 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 $-\text{CH}-D$ (en donde D tiene los significados antes mencionados) o el radical de un ácido dicarboxílico (por ejemplo el radical succinilo o ftalilo).

30

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 El siguiente ejemplo explica el invento pero sin limitarlo:

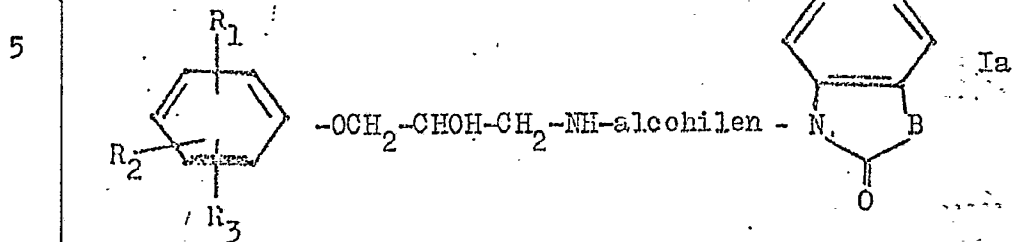
Ejemplo 1

10 1-(2,4-diclorofenoxi)-3-(1,1-dimetil-3-bencimidazoloni-
-propil)-propanol-2

4,2 g de 1-fenoxi-3-(1,1-dimetil-3-bencimidazoloni-
-propanol-2- se disuelven en 60 ml de HCl concentrado y se
añaden gota a gota, con agitación, a 2,5 ml de una disolu-
ción de H₂O₂ al 30%. La reacción exoterma se dirige de tal
15 forma, que la temperatura no ascienda por encima de 50°C.
Después de terminada la adición, se mantiene a 50°C durante
1 hora. Después de enfriar se desdobra la mezcla de sustan-
cia que precipita en forma de aceite, se disuelve en un po-
co de etanol, se alcaliniza con amoníaco y se absorbe en
20 cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se
seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. El
residuo se disuelve en acetona, se acidifica con HCl alcohó-
lico y se añade éter. El clorhidrato precipitado se separa
y se recristaliza en etanol con adición de éter. La sustan-
25 cia homogénea en el cromatograma de capa delgada se identi-
fica en forma de derivado 2,4-dicloro en el espectro de
RMN y en comparación con un producto auténtico sintetizado
a partir de 2,4-diclorofenol (cromatograma en capa delgada;
30 punto de fusión de la mezcla). Punto de fusión 191-193°C.

Rendimiento: 1,8 g.

Según el Ejemplo 1 se preparan además los siguientes compuestos:



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

15

20

25

30

30
29098

5

10

15

20

25

Punto de fusión (en °C)

B

alcoholen

R₃

R₂

R₁

214
(clorhidrato)

169
(maleato)

153
(para-aminobenzoato)

166
(maleato)

85
(formiato)

--NH--

dito

OCH₂--

--NH--

--(CH₂)₂--

(CH₃)₂C-CH₂--

--(CH₂)₂--

(CH₃)₂C(CH₂)₂--

dito

dito

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

2-Cl

2-Cl

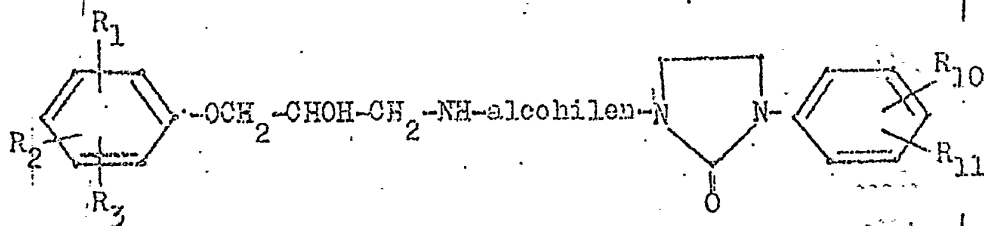
2-Cl

2-Cl

2-Cl

Por halogenación en el núcleo del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula II, se obtuvieron además también las siguientes sustancias de la fórmula Ib

5



10

15

20

25

30

5

10

15

20

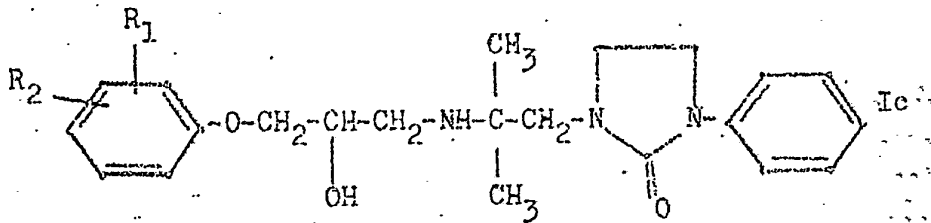
25

30
29098

R ₁	R ₂	R ₃	alcoholen	R ₁₀	R ₁₁	Punto de fusión °C
2-Cl	H	H	(CH ₃) ₂ C-(CH ₂) ₂	H	H	185 (clorhidrato)
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-Cl	H	H	dito	H	3-CF ₃	133 (formiato)
2-Cl	4-Cl	H	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H	H	106-109 (base)

De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por halogenación en el núcleo del correspondiente 1-(fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II, se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ic

5



10

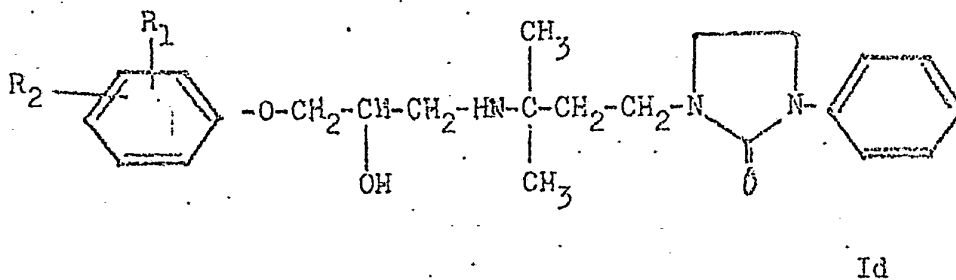
15

R ₁	R ₂	Punto de fusión °C (base)
2-Br	H	106 - 109
2-Cl	6-Cl	98 - 100
2-Cl	5-CH ₃	aceite
2-Cl	H	96 - 101

20

De acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1, a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol de la fórmula general II, se sintetizan además los siguientes compuestos de la fórmula Id :

25



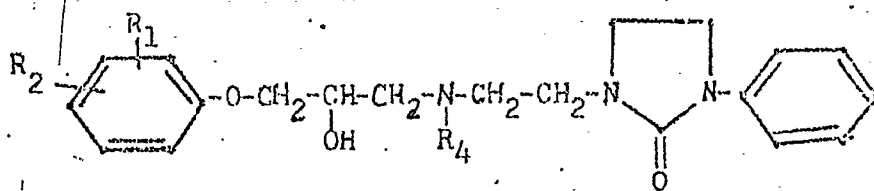
R_1	R_2	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	6-Cl	84 - 86
2-Br	H	104 - 107
2-Cl	5-CH ₃	76 - 78
2-Cl	4-Cl	159 - 163

5

10

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

.15



Ie

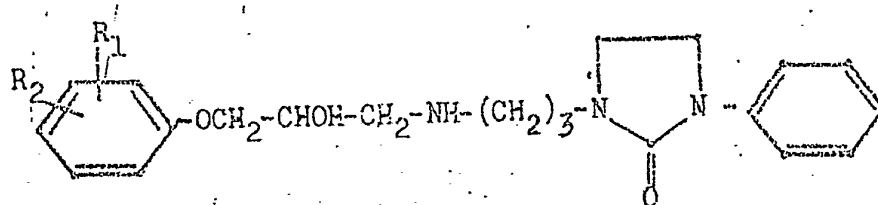
20

R_1	R_2	R_4	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
4-Cl	H	CH ₃	137 - 140

25

Según el método del Ejemplo 1, por halogenación en el núcleo del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II, se sintetizan además los compuestos de la fórmula If:

5



If

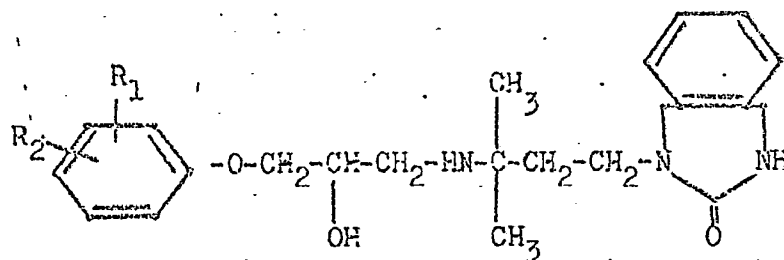
10

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	5-CH ₃	112 - 114
2-Cl	4-Cl	119 - 121
2-Cl	6-Cl	93 - 95
4-Cl	H	128 - 131

15

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ig por halogenación en el núcleo del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) :

20



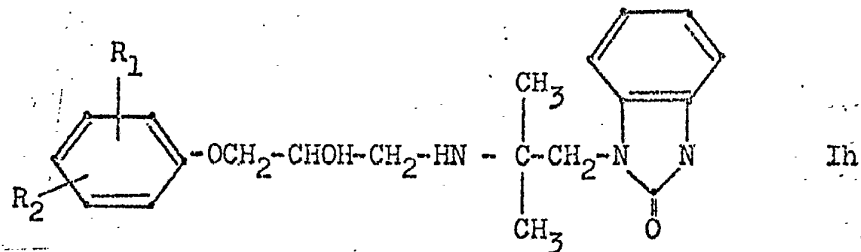
Ig

25

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (maleato)
2-Cl	6-Cl	168 - 170
2-Br	H	160 - 162
2-Cl	5-CH ₃	174 - 175
2-Cl	4-Cl	191 - 193

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon por halogenación en el núcleo además los siguientes compuestos de la fórmula general Ii a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II :

5



10

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
----------------	----------------	--------------------------------------

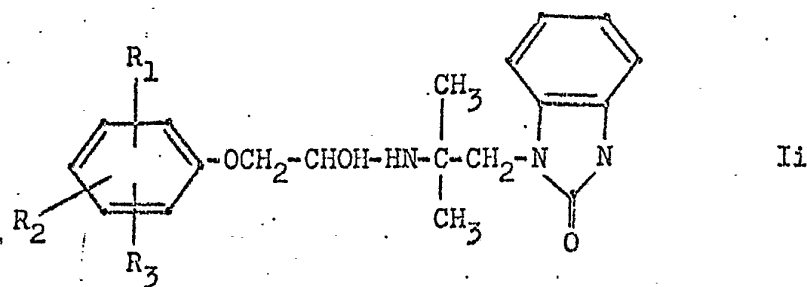
15

2-Cl	6-Cl	242 - 244
2-Br	H	201 - 203
2-Cl	4-Cl	239 - 241

20

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon por halogenación en el núcleo los siguientes compuestos de la fórmula Ii recopilados en la siguiente Tabla,

25



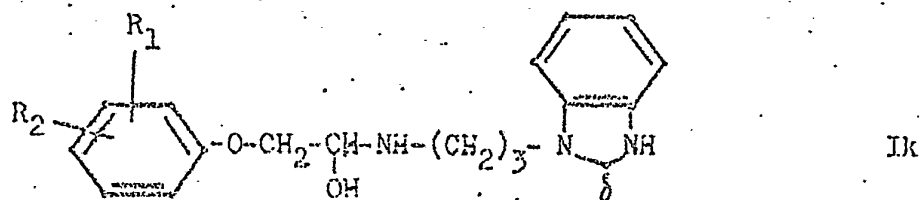
a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II:

30
29098

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	6-Cl	132 - 136
2-CN	H	90 - 94
2-Br	H	128 - 130
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	78 - 81
3-CH ₃	H	104 - 105
3-CF ₃	H	139 - 140

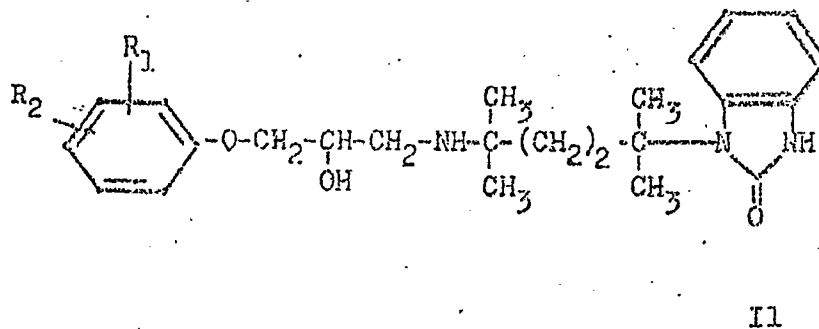
R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	4-Cl	H	140 - 143

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon también los compuestos de la fórmula Ik expuestos en la siguiente tabla, a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II:



R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C
2-Br	H	137 - 140 (clorhidrato)
2-Cl	5-CH ₃	178 - 180 (clorhidrato)
2-Cl	H	140 - 143 (clorhidrato)
2-Cl	6-Cl	154 - 158 (base)

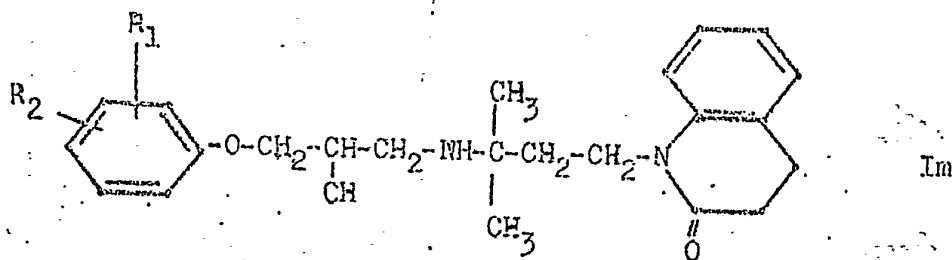
Según el método del Ejemplo 1, a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II, se preparan por halogenación en el núcleo además los siguientes compuestos de la fórmula II:



R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	4-Cl	99 - 103
2-Cl	5-CH ₃	100 - 103
2-Cl	6-Cl	113 - 115
2-Br	H	100 - 102

Según el método del Ejemplo 1, se prepararon otros compuestos de la fórmula Im a partir del correspon

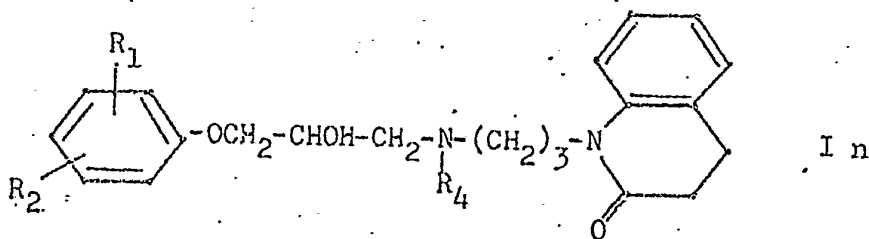
diente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II:



10

R ₁	R ₂	Punto de fusión, °C (sal)
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)

20 Según el método del Ejemplo 1 se preparó por halogenación en el núcleo, el siguiente compuesto de la fórmula



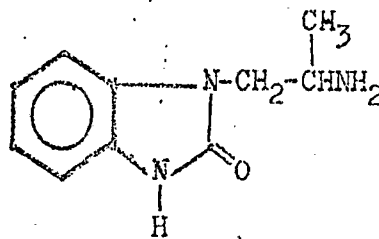
a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-amino de la fórmula general II:

R ₁	R ₂	R ₄	Punto de fusión, °C (sal de HCl)
2-Br	H	H	164 - 167

5.

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

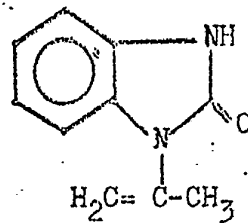
10

Ejemplo 2

15

A partir de 69,6 g del compuesto

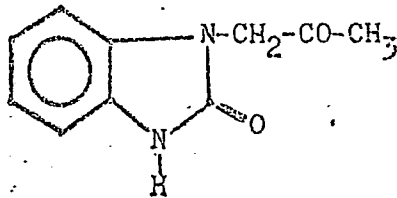
20



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

5



punto de fusión 182°C.

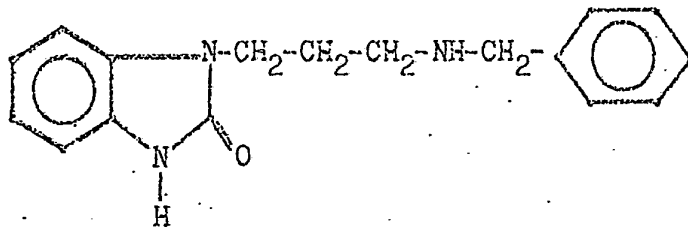
10

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 aíslan 15,6 g del compuesto del título en forma de clorhidrato (punto de fusión 267-270°C).

15

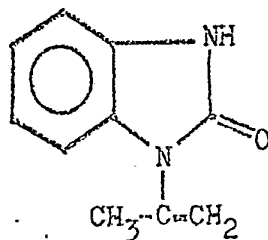
Ejemplo 3

20



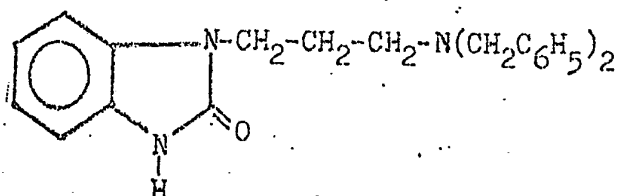
A una solución de 0,42 moles de sodio en 200 ml de alcohol absoluto se añaden 69,6 g de

25



y a continuación 0,44 moles de cloruro de 3-(dibencilamino)-propilo en 300 ml de alcohol absoluto. La mezcla de reac-

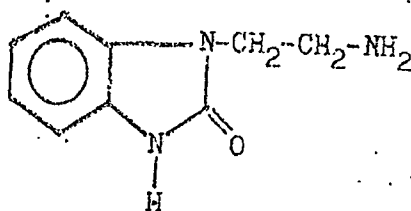
ción es puesta en ebullición a reflujo durante 6 horas, y después de la separación del cloruro de sodio resultante se mezcla, con agitación y enfriamiento, con 45 ml de H_2SO_4 concentrado. Después de 3 horas se añaden 700 ml de agua, el alcohol se separa por destilación y tras añadir amoníaco se aísla el compuesto



(punto de fusión $146^{\circ}C$ en acetonitrilo).

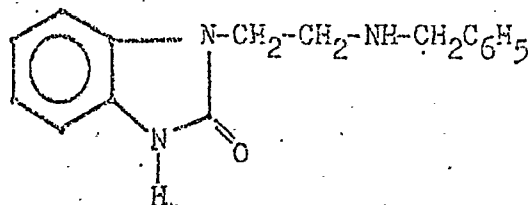
60 g de este compuesto son hidrogenados en una mezcla de 400 ml de metanol y 200 ml de agua en presencia de 16 ml de ácido clorhídrico concentrado y de paladio sobre carbón a $60^{\circ}C$ y 5 atmósferas manométricas hasta la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto antes mencionado es aislado con un rendimiento de 88% de la teoría (punto de fusión $60^{\circ}C$).

Ejemplo 4



Una solución de 53,4 g de

5

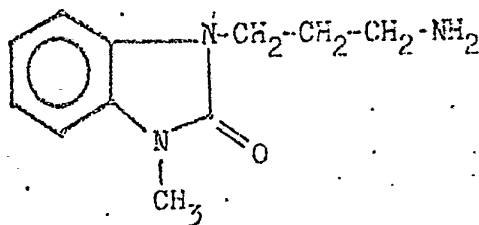


10

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

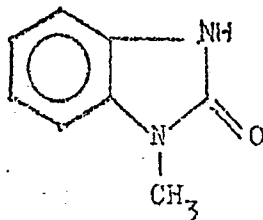
15



20

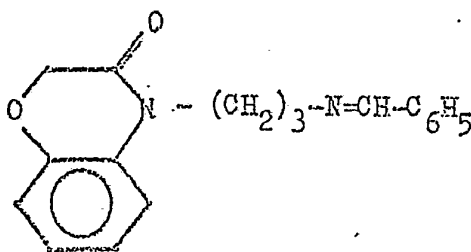
A una solución de 31,1 g de

25



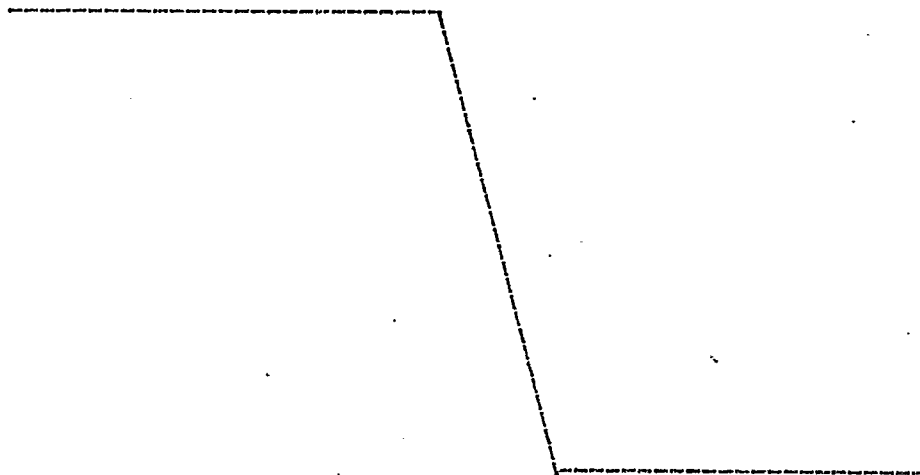
en 150 ml de Hexametapol se añaden bajo nitrógeno 10,1 g de hidruro de sodio y 45 g de N-(3-cloropropil)-ftalimida, y se agita a 100°C durante 5 horas.

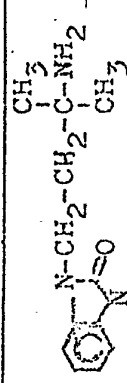
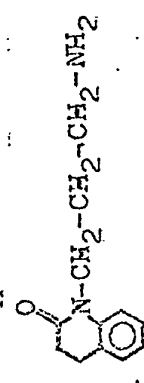
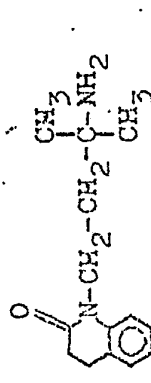
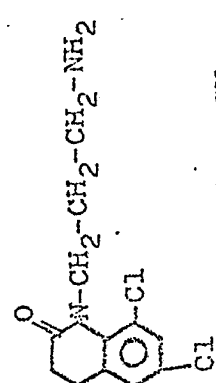
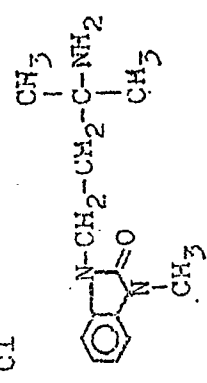
en 40 ml de Hexametapol absoluto se añaden bajo nitrógeno 3,3 g de hidruro de sodio (al 55%), y después de haberse cedido la cantidad calculada de hidrógeno, una solución de cloruro de 3-benzalaminopropilo (punto de ebullición a 12 mm de Hg = 140°C) en 13 ml de Hexametapol. Tras agitar durante 5 horas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



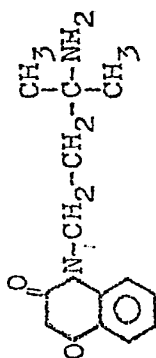
es aislado mediante extracción por agitación con éter y es hidrolizado sin purificación con HCl 2n. El compuesto antes mencionado es aislado con un rendimiento de 67%, en forma de clorhidrato (punto de fusión 152-155°C).

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



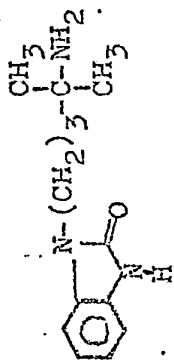
Fórmula	Punto de fusión [°C] base	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1cccnc1</chem>	175	Clorhidrato x H ₂ O	280
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)C=CN2</chem>		Clorhidrato	150
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)C=CN2</chem>		Maleato	157
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1c(Cl)c(Cl)ccc2c1C=CN2</chem>		Clorhidrato	214-216
 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)C=CN(C)C2</chem>		Clorhidrato	277-279

Fórmula Punto de fusión base Forma de sal Punto de fusión Sal



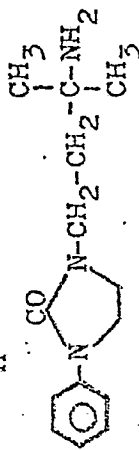
237-239

Clorhidrato



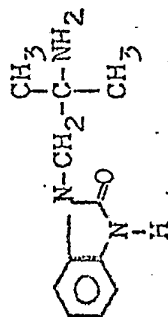
266-268

Clorhidrato



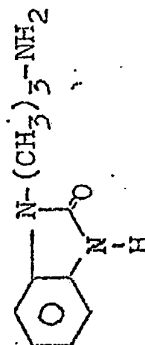
140,5

Clorhidrato
x H₂O



306

Clorhidrato



253

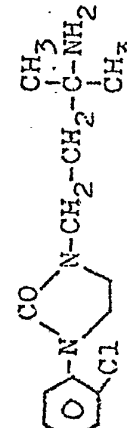
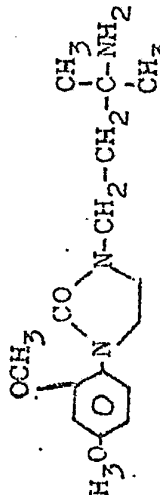
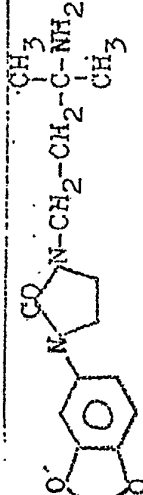
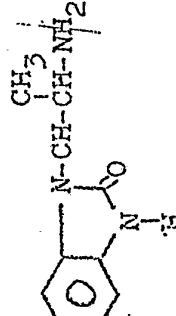
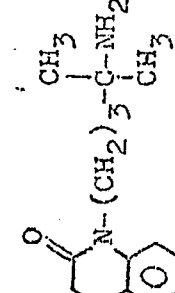
Clorhidrato

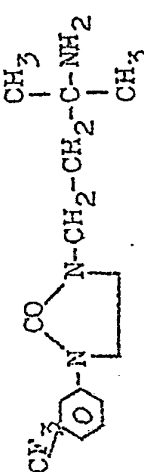
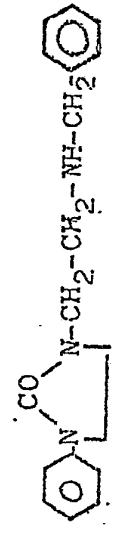
Fórmula

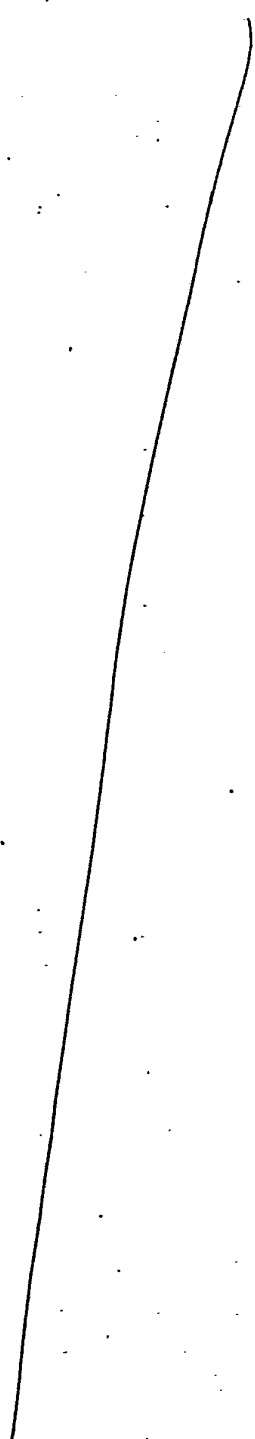
Punto de fusión base

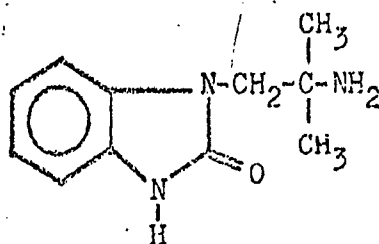
Forma de sal

Punto de fusión Sal

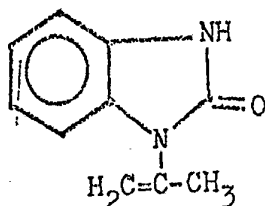
Fórmula	Punto de fusión [°C] base	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
		Para-aminobenzoato	245
		Para-aminobenzoato	225
		Para-aminobenzoato	233
		Clorhidrato	267-270
		Maleato	179

Fórmula	Punto de fusión base [°C]	Forma de sal	Punto de fusión Sal [°C]
	81	Clorhidrato	246
		Clorhidrato	246

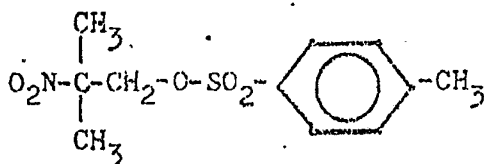


Ejemplo 7

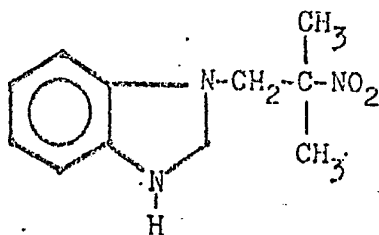
Una solución de 174 g de



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



25 (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 compuesto:



5 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-bromofenoxi)-3-[1,1-dimetil-4-(N-bencimidazolón-(2)-il)-butilamino-17-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

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.

2. Cápsulas de gelatina

25 El contenido de las cápsulas está compuesto del siguiente modo:

Oxalato de 1-(4-clorofenoxi)-3-[1,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinon-(2)-il)-propilamino-17-2-propanol-(2)	25,0 mg
Fécula de maíz	175,0 mg
	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.

5

3. Grageas de liberación retardada

Núcleo:

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

15

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

20

25

4. Tabletas

(-)-1-(2-bromofenoxi)-3-[1,1-dimetil-		
-3-(N-bencimidazolón-(2)-il)-propilami-		
no-(1) γ -propanol-(2)	HCl	35,0 g
2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidi-		
nopirimido-[5,4-d] γ -pirimidina		75,0 g

30
29098

5

Lactosa	164,0 g
Fécula de maíz	194,0 g
Acido silícico coloidal	14,0 g
Polivinilpirrolidona	6,0 g
Estearato de magnesio	2,0 g
Almidón soluble	10,0 g
	500,0 g

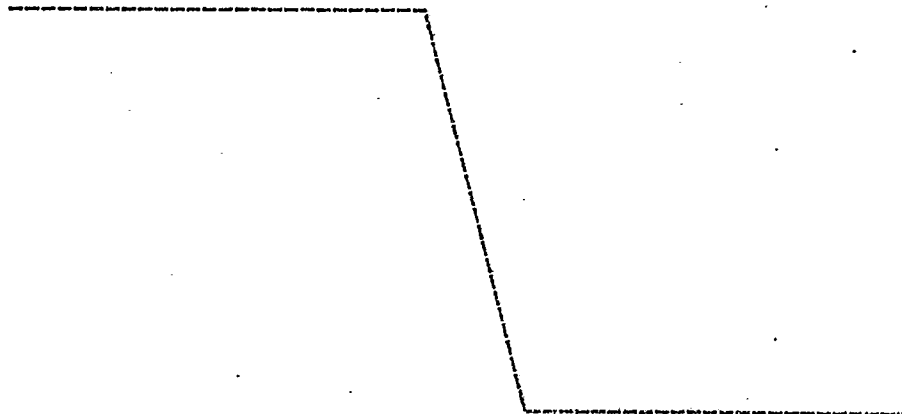
10

En lugar de la sustancia con actividad β -adrenolítica que se menciona en este Ejemplo, se pueden utilizar en igual manera, por ejemplo, también las sustancias 1-(2,4-diclorofenoxi)-3-[1,1-dimetil-2-(3-fenilimidazolidon-(2)-il)-etilamino-17]-propanol-2 . HCl.

15

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.

25



REIVINDICACIONES

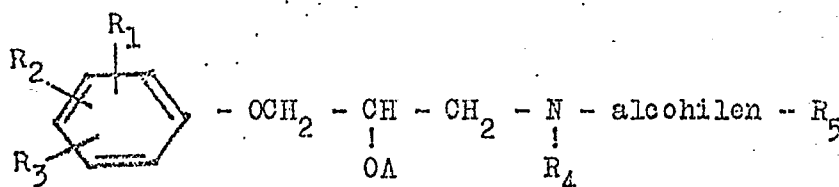
5

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-alcoholenaminopropanos, racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I

15



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 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) puentado 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 A' significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con

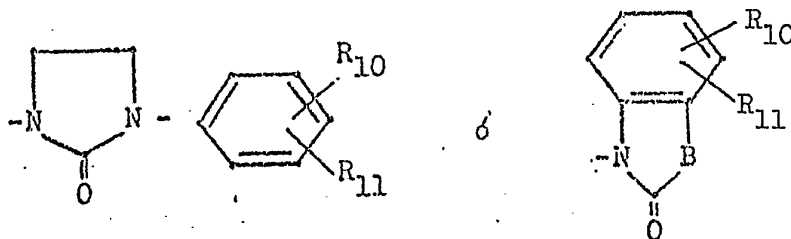
25

30
29098

la fórmula parcial $-\text{COOR}_6$, en donde R_6 significa hidrógeno o un radical alcohilo 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 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ o $\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$, en que R_7 y R_8 significan hidrógeno, alcohilo 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 una o varias veces con halógeno, alcohilo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o significan un radical con la fórmula parcial $\text{NH}-\text{R}_9$ o $\text{N}-\text{alcohol}-\text{R}_9$, en donde R_9 significa grupos alcohilo o acilo inferiores tales como los grupos CH_3SO_2- , $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{SO}_2$, alcohol- $\text{O}-\text{CO}$, o los grupos $\text{CONH}-\text{alcohol}$, $\text{CON}(\text{alcohol})_2$, $-\text{CONH}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ así como $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$; R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo 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 alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilamino, o conjuntamente con R_3 las agrupaciones divalentes $3,4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$ ó $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3$, preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra; R_3 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo 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 ben

ciloxi o el grupo OH; R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo eventualmente sustituido con 7 a 14 átomos de carbono; R_5 significa los grupos heterocíclicos,

5



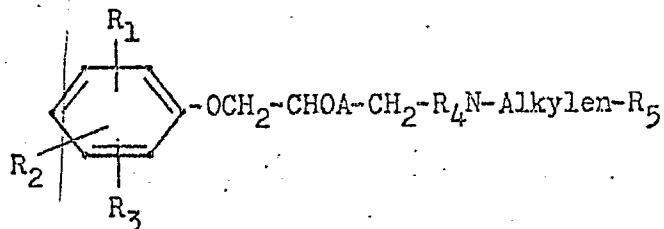
10

en que R_{10} y R_{11} representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carboxamido, o un grupo divalente con la fórmula parcial

15 $-O-(CH_2)_y-O-$ ($y = 1$ 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 $>NR_{12}$ ($R_{12} =$ hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno, alquino, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido), o $-OCH_2-$

20 (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como $-(CH_2)_2-$, significando por lo menos uno de los radicales R_1, R_2, R_3, R_{10} ó R_{11} un átomo de halógeno; alcoholeno significa un grupo alcoholeno recto o ramificado con

25 1 a 12 átomos de carbono; A significa preferiblemente hidrógeno o también un radical acilo, especialmente los radicales acilo especiales expuestos para R_1 ; así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se someten a una halogenación en el núcleo posterior mediante hidrácido halogenado/peróxido de hidrógeno a compuestos de la fórmula general III



5

10

en donde R_1 hasta R_5 , A y alcohilen tienen los significados arriba indicados, en los cuales por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 o los grupos R_{10} o R_{11} contenidos en R_5 significa hidrógeno, y los restantes grupos tienen los significados arriba indicados, y a continuación, en caso deseado, se transforman los compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15

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

20

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.

25

4ª. Procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenaminopropanos, racémicos u ópticamente activos.

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

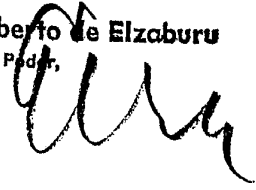
Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas

-escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04.OCT.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Par Poder,



5

10

15

20

25

30
29098
EBL.-