



ESPAÑA

25 ENE 1979
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES

11

21

12

NUMERO
471.803
FECHA DE PRESENTACION
17-7-78

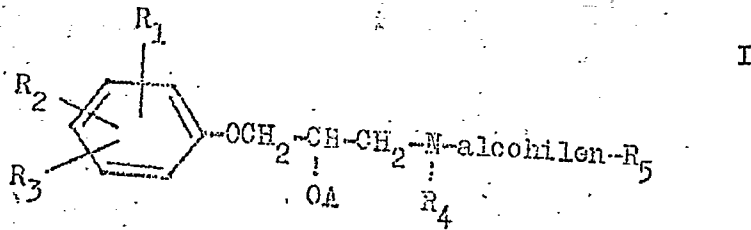
10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 44 833.9	5-10-76	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, D, A61K	Nº 462.868
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILLENAMINOPROPANOS, RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		Case 1/559 Verf.1 - Div. X
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
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		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 69.549)

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

5



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 alcoholo 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 alcóxialcoholo con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueniilo o alquiniilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alqueniiloxi 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 $(CH_2)_x-A'$, en que x significa cero o un número entero de 1 a 3, y A' significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial $-COOR_6$, en que R_6 significa hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromático de bajo peso molecular, un radical con

25

30

la fórmula parcial $\text{-NH-CO-NR}_7\text{R}_8$ ó $\text{-O-CO-NR}_7\text{R}_8$, significando R_7 y R_8 hidrógeno, alcóhilo ó, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi de bajo peso molecular (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi), eventualmente sustituido una ó varias veces con halógeno, alcohilo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o un radical con la fórmula parcial NH-R_9 o N-alcóhil-R_9 , en que R_9 significa grupos alcohilo o grupos acilo inferiores tales como los grupos $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2\text{-}$, alcóhil-O-CO , o los grupos -CONH-alcóhilo , CON(alcóhilo)_2 , -CONH-NH_2 , $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ así como -CO-NH-OH ;

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo 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 radical benciloxi, un grupo alquénilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino o, conjuntamente con R_3 , las agrupaciones divalentes:

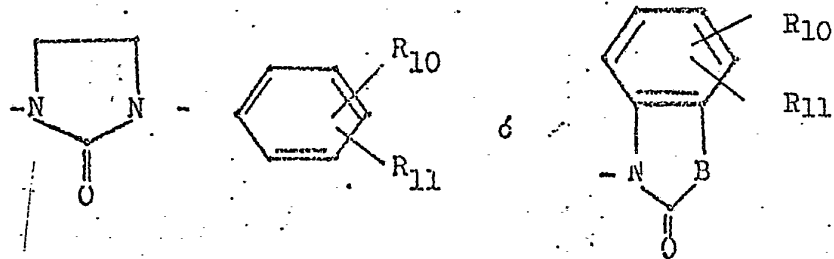
$\text{-O-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-O(CH}_2)_2\text{-O-}$, -CH=CH-CH=CH- , $\text{-OCH}_2\text{-CONH-}$, $\text{-(CH}_2)_2\text{-CONH-}$, -CH=CH-NH- , -O-CO-NH- , $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$, -O-CH=CH- , $\text{-O-(CH}_2)_3\text{-}$, $\text{-S(CH}_2)_3\text{-}$ ó $\text{-CO(CH}_2)_3\text{-}$,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

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo 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 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 alcoholo 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 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 $>NR_{12}$ (R_{12} = hidrógeno, alcoholo inferior, alquenoilo, alquinilo, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido), o $-OCH_2-$ (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como $-(CH_2)_2-$.

20

Alcoholeno significa un grupo alcoholeno 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 alcoholo o alcoxi, entran en consideración para ello en

30

primer término los grupos metilo, metoxi, etilo o etoxi, o bien 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 cicloalco-

5 hilo o cicloalcoxi apropiados para R_1 son, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi o adamantilo. Un valor apropiado para R_1 , R_2 ó R_3 en el significado de halógeno, es, por ejemplo, flúor, cloro o

10 bromo, y además también yodo.

Cuando R_1 significa un grupo acilo, entran en consideración para ello, por ejemplo, los radicales acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo, un radical fenacetilo, benzoílo o naftoílo eventualmente sustituido en el

15 grupo fenilo con halógeno, con grupos alcohol 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 aciloxi o acilamino, en éste el radical acilo puede ser corporeizado por los radicales acilo específicamente expuestos en el párrafo precedente.

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

Un valor apropiado para el grupo alcoholeno fijado a R_5 es, por ejemplo, el radical etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-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-alcobilenaminopropanos según el invento poseen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, a saber en el grupo -CHOH de la cadena lateral propano. Por lo tanto, éstos pueden presentarse en forma racémica u ópticamente activa. El desdoblamiento del racemato en los isómeros ópticamente activos puede efectuarse de manera en sí conocida mediante ácidos auxiliares ópticamente activos, usuales, tales como ácido dibenzoil- o di-paratoluil-D-tartérico, 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 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 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 metan sulfonato, maleato, acetato, oxalato, lactato, tartrato, 8-cloroteofilinato, salicilato, citrato, β -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.

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, en 5
tren 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 15
por ejemplo la Fentolamina, resulta en este caso la ventaja de una taquicardia esencialmente menor, o de la carencia de la misma. Un tercer sector de empleo es la utilización como agentes antidepresivos, es decir la posibilidad del tratamiento de enfermedades del círculo de formas de presentación depresivas. 20

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

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 30

retardada, pudiendo hacerse uso para sus preparación de las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de los métodos de fabricación usuales. Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias
5 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
10 como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

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

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas según el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas,
25 30

tales como vainillina o extracto de naranja.

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

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

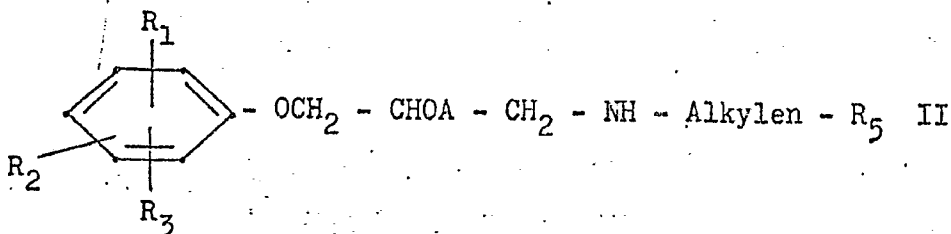
Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

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

Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas, tales como, por ejemplo, agentes dilatadores de la coronaria tales como Dipiridamol, agentes simpaticomiméticos, tales como Isoprenalina u Orciprenalina, cardioglicósidos o tranquilizantes, tales como 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, agentes antiparkinson, tales como Benzhexol, o α -bloqueadores tales como Fentolamina.

El procedimiento según la invención consiste en que se hacen reaccionar 1-fenoxi-3-aminopropanoles -(2) de la fórmula general

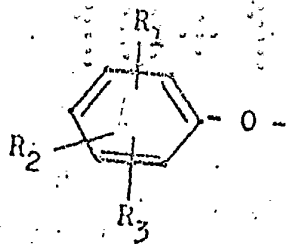


por alcoholación con agentes de alcoholación tales como halogenuros mesilatos o tosilatos de alcoholo ó (en el caso de la introducción de un grupo metilo) con formaldehído/ácido fórmico.

Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholenaminopropanos 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 análogos.

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

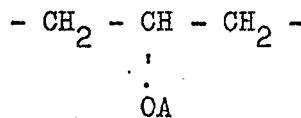


5

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

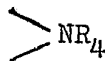
10

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



15

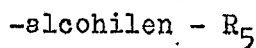
3. Un radical imino de la fórmula



en que R_4 tiene los significados arriba designados.

20

4. Un grupo heterocíclico de la fórmula



en donde alcoholen y R_5 tienen los significados antes mencionados.

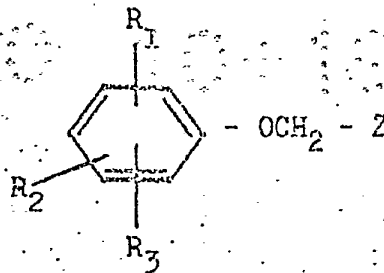
25

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

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

30

Reacción de un compuesto de la fórmula general



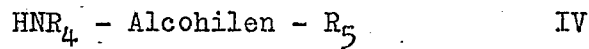
III

5

en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados antes mencionados y Z significa el grupo $-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2$ o bien $-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = halógeno, A como anteriormente), con

10

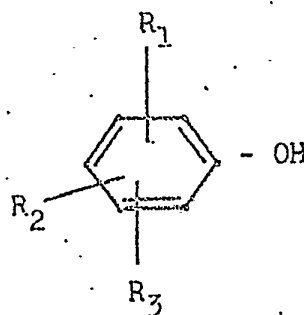
una amina de la fórmula general



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

15

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



V

20

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

25

30

Hasta ahora no se han descrito en la biblio

grafía productos intermedios de la fórmula general IV. Los caminos para su preparación deben ser explicados, por lo tanto, en lo que sigue con mayor detalle.

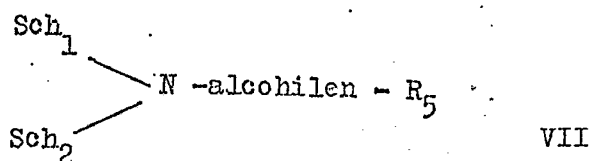
Compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados

a₁) por reducción de compuestos nitrados de la fórmula general



en donde alcoholen y R₅ tienen los significados arriba indicados. Este procedimiento conduce a los compuestos de la fórmula general III, en los cuales R₄ es representado por hidrógeno.

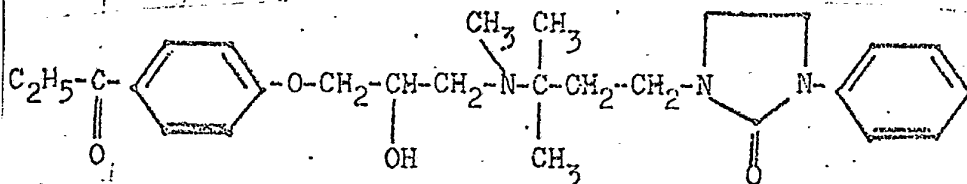
b₁) por separación de uno o dos grupos protectores a partir de compuestos de la fórmula general



en donde Sch₁ 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 Sch₂ puede tener los significados de Sch₁, pero adicionalmente puede significar también hidrógeno o conjuntamente con Sch₁ el grupo -CH-D (en donde D tiene los significados antes mencionados) o el radical de un ácido dicarboxílico (por ejemplo el radical succinilo o ftalilo).

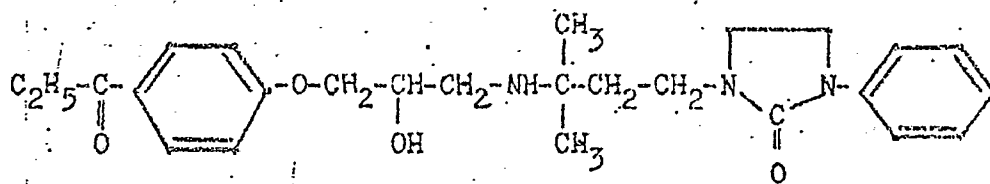
Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1



10

A partir de 1,1 g (0,0024 moles) de



20

3 ml de ácido fórmico y 6 ml de solución de formalina al 30% se prepara una solución.

Esta solución fué puesta en ebullición a reflujo en baño maría durante 1 hora. Se observó desprendimiento de CO₂.

25

La mezcla de ensayo es enfriada, diluída con 30 ml de agua y extraída por agitación 2 veces cada vez con 50 ml de éter. La fase acuosa es alcalinizada con NaOH al 10%, luego se extrae 3 veces cada vez con 30 ml de acetato de etilo, la fase en acetato de etilo es lavada 1 vez con 20 ml de agua, es secada sobre Na₂SO₄ y concentrada.

30

El residuo es purificado sobre una columna de gel de sílice con una solución de 70 ml de acetato de etilo, 30 ml de isopropanol y 2,5 ml de amoníaco (al 25%).

El compuesto puro es disuelto en acetonitrilo, acidificado con HCl alcalino, precipitado con éter, filtrado con succión, recristalizado 1 vez en acetonitrilo y en éter. Punto de fusión 191-195°C. Cromatograma en capa delgada: puro.

5

Por analogía al Ejemplo 1 se preparó también el siguiente compuesto de la fórmula general I

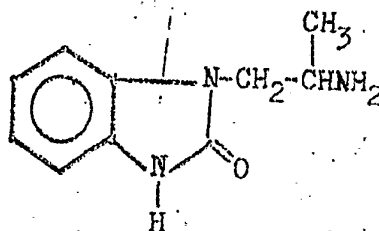
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A	alcoholen	R ₅	Punto de fusión
4-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	3-fenil-imidazolidinonil	135-137°C (sal de HCl)

10

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

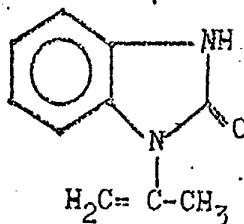
15

Ejemplo 2



20

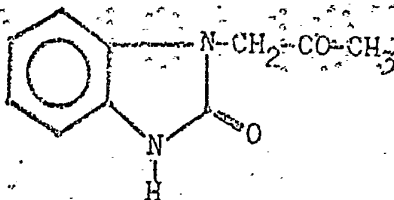
A partir de 69,6 g del compuesto



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



5

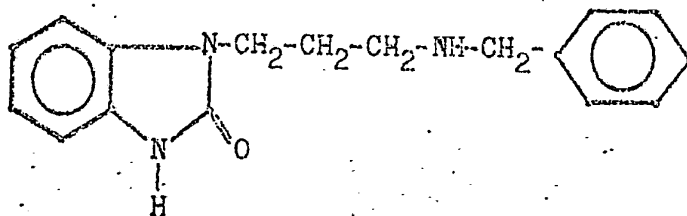
Punto de fusión 182°C.

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 anterior, en forma de clorhidrato (punto de fusión 267-270°C).

10

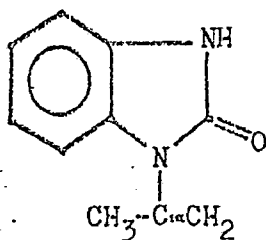
Ejemplo 3

15



20

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

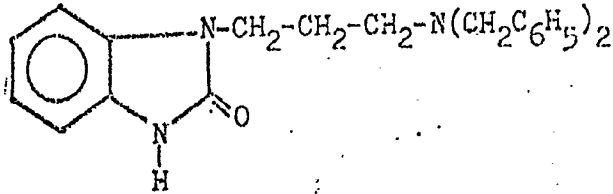


25

y a continuación 0,44 moles de cloruro de 3-(dibencilamino)-propilo en 300 ml de alcohol absoluto. La mezcla de reacción es puesta en ebullición a reflujo durante 6 ho-

30

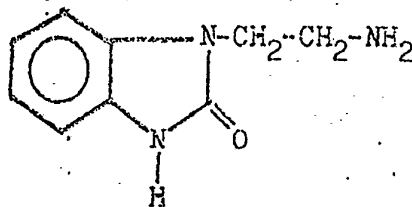
ras, y después de la separación del cloruro de sodio resultante se mezcla, con agitación y enfriamiento, con 45 ml de H_2SO_4 concentrado. Después de 3 horas se añaden 700 ml de agua, el alcohol se separa por destilación y tras añadir amoníaco se aísla el compuesto



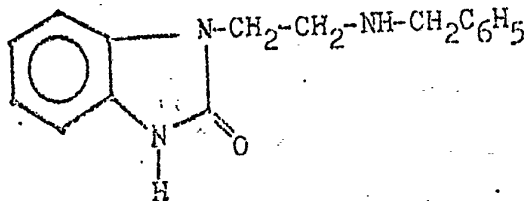
(punto de fusión $146^{\circ}C$ en acetonitrilo).

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

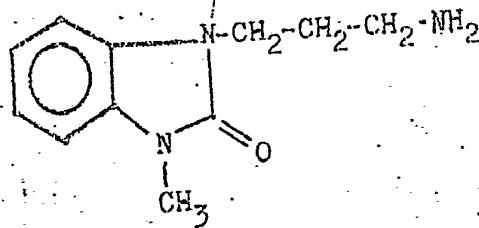


Una solución de 53,4 g de

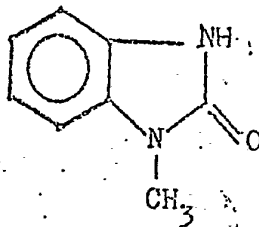


en 420 ml de metanol y 80 ml de agua es hidrogenada en presencia de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y paladio sobre carbón a 60°C y 5 atmósferas manométricas, hasta la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto antes mencionado es aislado en forma de clorhidrato (punto de fusión 315°C)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

Ejemplo 5

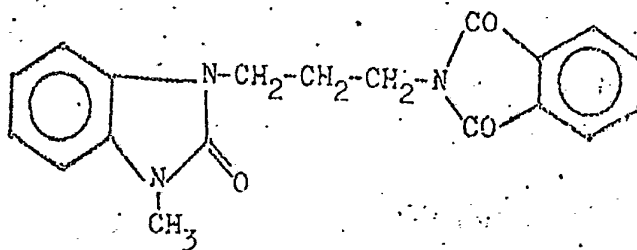


A una solución de 31,1 g de



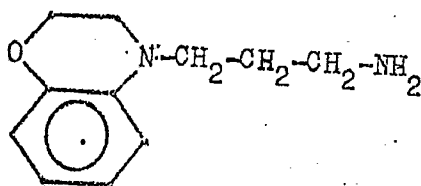
20 en 150 ml de Hexametapol se añaden bajo nitrógeno 10,1 g de hidruro de sodio y 45 g de N-(3-cloropropil)-ftalimida, y se agita a 100°C durante 5 horas.

El compuesto aislado:

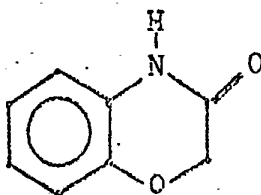


es puesto en ebullición a reflujo durante 90 minutos como producto bruto en 1 litro de alcohol con 13 g de hidrato de hidrazina al 85%; es mezclado con 21 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua, y nuevamente calentado durante 20 minutos. La hidrazida de ácido ftálico precipitada es filtrada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

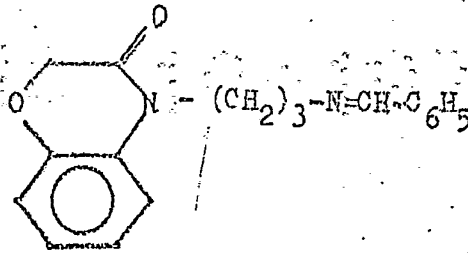
Ejemplo 6



A una solución de 9,2 g de



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:



5

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).

10

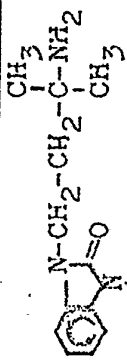
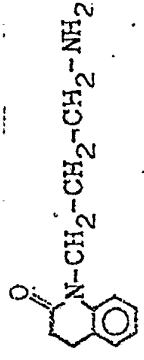
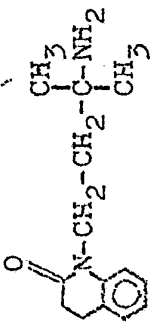
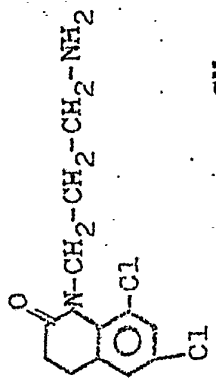
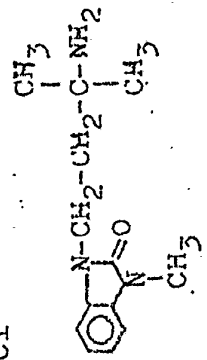
De modo correspondiente a los Ejemplos 2 hasta 6 se prepararon también los siguientes nuevos productos intermedios:

15

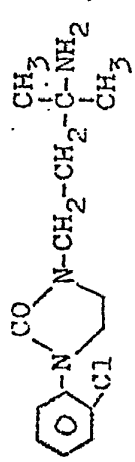
20

25

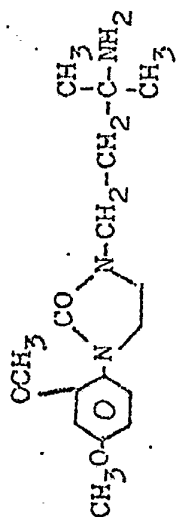
30

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[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]c2</chem>		Clorhidrato	277-279

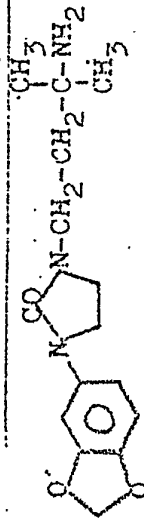
Fórmula Punto de fusión.
 [°C] base Forma de sal Punto de fusión
 [°C] Sal



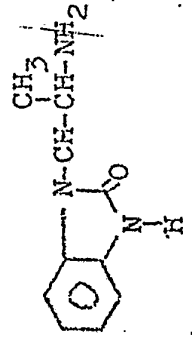
Para-aminobenzoato 245



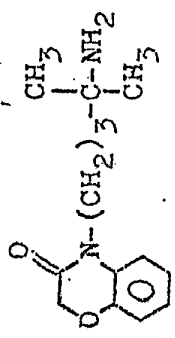
Para-aminobenzoato 225



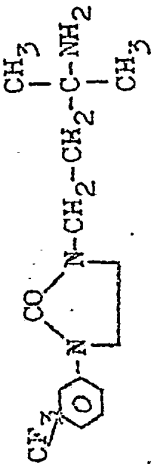
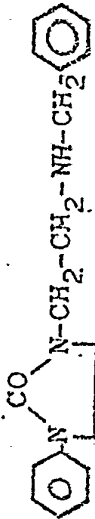
Para-aminobenzoato 233

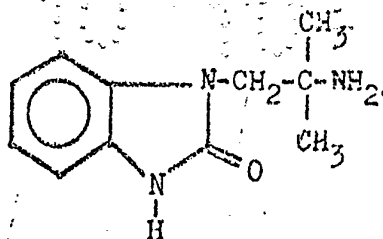


Clorhidrato 267-270



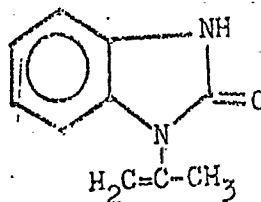
Maleato 179

Fórmula	Punto de fusión [°C]	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
 <chem>CC(C)c1cc(C(=O)N)ccc1</chem>	81	Clorhidrato	246
 <chem>CC(=O)NCCc1ccccc1</chem>		Clorhidrato	246

Ejemplo 7

5

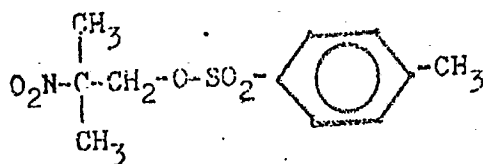
Una solución de 174 g de



10

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

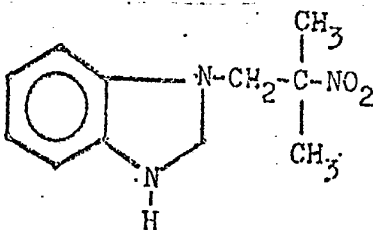
15



20

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

25



30

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.

5

Ejemplos de formulación

1. Tabletas

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

15

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

El contenido de las cápsulas está compuesto del siguiente modo:

	Sustancia activa (ver ejemplo 1)	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

30

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.

5

3. Tabletas

Sustancia activa (ver ejemplo 1)	35,0 g
2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido- <u>5,4-d</u> -pirimidina	75,0 g
Lactosa	164,0 g
10 Acido silícico coloidal	14,0 g
Fécula de maíz	194,0 g
Polivinilpirrolidona	6,0 g
Estearato de magnesio	2,0 g
Almidón soluble	10,0 g
15	500,0 g

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

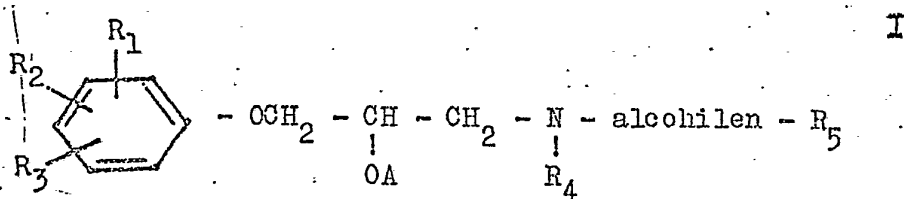
25

30

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



20 en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, un grupo alcohol recto o ramificado con k 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 alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alqueniloxi o alquiniloxi con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo o cicloalcoxi (eventualmente) puen-

25 teado y/o insaturado con 3 a 12 átomos de carbono, un radical con la fórmula parcial $(CH_2)_x-A'$, en donde x significa cero o un número entero de 1 a 3, y A' significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial $-COOR_6$, en donde R_6 significa hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical aci-

30

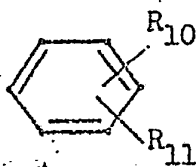
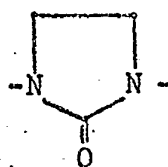
W

-lo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromáti-
 co, de bajo peso molecular, un radical con la fórmula par-
 cial $\text{-NH-CO-NR}_7\text{R}_8$ o $\text{O-CO-NR}_7\text{R}_8$, en que R_7 y R_8 significan
 5 hidrógeno, alcoholo o, conjuntamente con el átomo de nitró-
 geno, un heterociclo tal como un radical pirrolidino, pi-
 peridino o morfolino, o un grupo arilo, ariloxi o aralco-
 xi de bajo peso molecular (preferiblemente fenilo, fenoxi
 o benciloxi) eventualmente sustituido una o varias veces
 con halógeno, alcoholo, un grupo nitro, ciano y/o carboxi-
 10 lo, o significan un radical con la fórmula parcial NH-R_9
 o N-alcohol-R_9 , en donde R_9 significa grupos alcoholo o
 acilo inferiores tales como los grupos CH_3SO_2^- , $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$
 -SO_2 , alcohol- O-CO , o los grupos CONH-alcoholo , CON(alco-
 hilo)_2 , -CONH-NH_2 , $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ así como -CO-NH-OH ; R_2 sig-
 15 nifica un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alco-
 hilo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de car-
 bono, un grupo aralcoxi con 7 a 15 átomos de carbono, pre-
 feriblemente el radical benciloxi, un grupo alquenilo con
 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o
 20 amino, o conjuntamente con R_3 las agrupaciones divalentes
 $\text{3,4-O-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, -CH=CH-CH=CH- , $\text{OCH}_2\text{-CONH-}$,
 $\text{-(CH}_2)_2\text{-CONH-}$, -CH=CH-NH- , -O-CO-NH- , $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$,
 -O-CH=CH- , $\text{-O-(CH}_2)_3\text{-}$, $\text{-S-(CH}_2)_3\text{-}$ ó $\text{-CO(CH}_2)_3$, preferiblemen-
 te con unión de las dos valencias libres en posición orto
 25 una con relación a la otra; R_3 significa un átomo de hidróge-
 no o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado
 con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 áto-
 mos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi o el grupo
 OH ; R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohi-
 30 lo con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo even

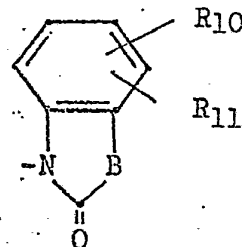
W.D.

tualmente sustituido con 7 a 14 átomos de carbono; R₅ significa los grupos heterocíclicos

5



6



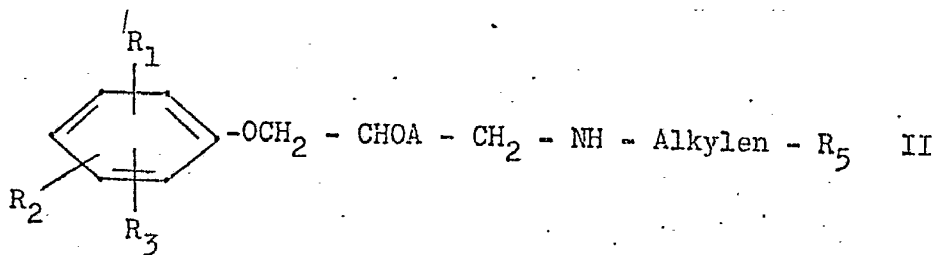
10

en que R₁₀ y R₁₁ representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carboxemido, o un grupo divalente con la fórmula parcial -O-(CH₂)_y-O- (y = 1 ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra, y B significa un radical divalente de la fórmula parcial

15

>NR_{12} (R₁₂ = hidrógeno, alcohilo inferior, alqueno, alquino, cicloalcohilo o arilo eventualmente sustituido) o -OCH₂- (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como -(CH₂)₂-; alcohilen significa un grupo alcohileno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono; A significa preferiblemente hidrógeno o también un radical acilo, especialmente los radicales acilo especiales expuestos para R₁; así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

25



30

Alkylen = alcohilen

Handwritten signature

5 por alcoholación con agentes de alcoholación, tales como halogenuros, mesilatos o tosilatos de alcoholó (en el caso de la introducción de un grupo metilo) con formaldehído/ácido fórmico, y a continuación, en caso deseado, se transformen los compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compesitbles.

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

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se transforman los compuestos racémicos de la fórmula general I, por reacción con ácidos auxiliares apropiados, en sus sales diastereoisómeras, y estas últimas se desdoblan por cristalización fraccionada.

15 4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILENAMINOPROPANOS, RACÉMICOS U ÓPTICAMENTE ACTIVOS.

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

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

Madrid, 10. OCT. 1978

P.A.

Alberto de Elvira
Por Poder