

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

**-5 ENE. 1979**  
 Concedido el Registro de acuerdo con los datos que se describen en la presente descripción.

(11) ES (21)	NUMERO	471.804	(10) A1
(22)	FECHA DE PRESENTACION	17-7-78	

**PATENTE DE INVENCIÓN**

(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
	C07C1D; A61K	Nº 462.868

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN
"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. m - Div. XI

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

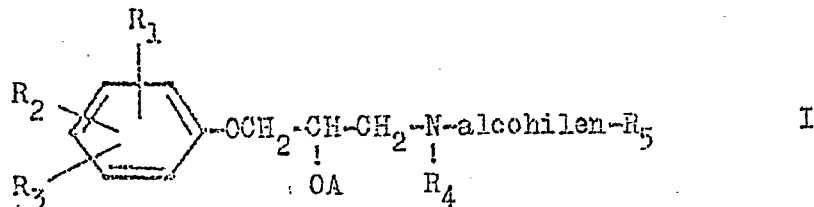
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Herbert Köppe, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Kurt Schromm, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Gojko Muacevic

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 69.550)

1 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:

R<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno, o un grupo ciano;

R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a

15 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo alqueniilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino o, conjuntamente con R<sub>3</sub>, las agrupaciones divalentes:

20 -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH<sub>2</sub>-CONH-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH-, -CH=CH-NH-, -O-CO-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-,  
 -O-CH=CH-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ó -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, preferiblemente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;

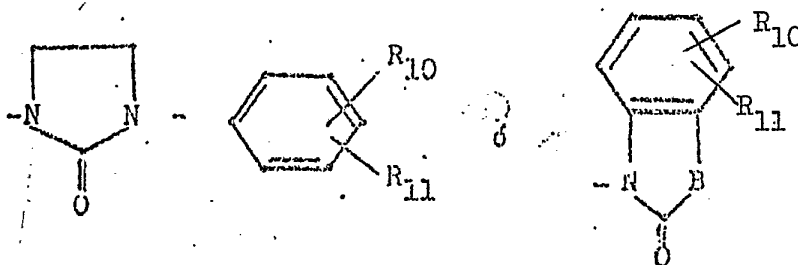
25 R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi o un grupo OH;

30

1  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con  
2 a 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo eventual-  
mente sustituido con 7 a 14 átomos de carbono;

5  $R_5$  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 ó ramifi-  
cado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorome-  
tilo 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 susti-  
tuido), o  $-OCH_2-$  (con unión del oxígeno al anillo fe-  
nílico 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 espe-  
ciales mencionados para  $R_1$ .

30

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

1            Un valor apropiado para el grupo alcoholeno fi-  
jado a R<sub>5</sub> 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-  
5 leno.

          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  
10 racémica u ópticamente activa. El desdoblamiento del race-  
mato en los isómeros ópticamente activos puede efectuarse  
de manera en sí conocida mediante ácidos auxiliares óptica-  
mente activos, usuales, tales como ácido dibenzoil- o di-  
paratoluil-D-tartárico, ácido D-3-bromo-canfosulfónico o  
15 ácido (-)-2,3,4,5-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, pu-  
diéndose 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  
20 partida que ya sea ópticamente activo. Se hace además refe-  
rencia al hecho de que el efecto farmacológico (preferible-  
mente la actividad bloqueadora  $\beta$ -adrenérgica) es usualmen-  
te más intensa en aquella forma ópticamente activa que tie-  
ne la configuración absoluta "S".

25            Una sal por adición de ácido apropiada del com-  
puesto según el invento es, por ejemplo, una sal que se  
puede obtener por reacción con un ácido inorgánico, tal co-  
mo por ejemplo un clorhidrato, bromhidrato, fosfato o sul-  
fato; o también una sal, que se puede obtener por reacción

1 con un ácido orgánico, tal como por ejemplo un metansulfo-  
nato, maleato, acetato, oxalato, lactato, tartrato, 8-clo-  
roteofilinato, 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,  
5 de una resina de poliestireno sulfonada.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sa-  
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  
10 en consideración para el empleo en diferentes sectores te-  
rapéuticos. Así, por ejemplo, pueden ser empleados para el  
tratamiento o profilaxia de enfermedades de los vasos coro-  
narios y para el tratamiento de arritmias cardiacas, espe-  
cialmente de taquicardias, en la medicina humana. En tal  
15 caso, el efecto es más intenso que el de los preparados co-  
merciales 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. Compará-  
20 do con  $\alpha$ -bloqueadores conocidos, tales como por ejemplo  
la Fentolamina, resulta en este caso la ventaja de una ta-  
quicardia esencialmente menor, o de la carencia de la mis-  
ma. Un tercer sector de empleo es la utilización como agen-  
tes antidepresivos, es decir la posibilidad del tratamiento  
25 de enfermedades del círculo de formas de presentación depre-  
sivas.

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

1 a) Sustancias con  $\beta$ -adrenólisis sobresaliente

1- $\sphericalangle$ 3,3-dimetil-3-(3-orto-clorofenoxi-2-hidroxipropil)-  
-propilamino  $\sphericalangle$ -3-fenilimidazolidinona-2

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

5 1-(2-cloro-5-metilfenoxi)-3-(3-N-bencimidazoloni-1,1-di-  
metil-1-propilamino)- $\sphericalangle$ -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  $\sphericalangle$ -propanol-(2)

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

15 1-(2,4-diclorofenoxi)-3- $\sphericalangle$ (1-metil-2-N-bencimidazoloni)-  
-etilamino-1  $\sphericalangle$ -propanol-(2)

1-(4-clorofenoxi)-3- $\sphericalangle$ 1,1-dimetil-3-N-(1,2,3,4-tetrahidro  
quinoloni)-propilamino  $\sphericalangle$ -propanol-(2)

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

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

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

1 sustancias 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  
5 diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfa  
to de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como  
fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como  
almidón o gelatina. agentes lubricantes tales como esteara  
to de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto  
de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno,  
10 carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(ace  
tato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias  
capas. Correspondientemente, se pueden preparar grageas  
revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las ta  
15 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  
20 rias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas,  
para lograr un efecto de liberación retardada, puede con  
sistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias  
auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

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

1                   Estos pueden contener además sustancias auxilia-  
res de suspensión o agentes espesantes, tales como carboxi  
metilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo pro  
ductos de condensación de alcoholes grasos con óxido de  
5                   etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxi-  
benzoatos.

                  Las soluciones para inyección son preparadas de  
modo usual, por ejemplo, con adición de agentes para con-  
servación, tales como para-hidroxibenzoatos; o estabiliza  
dores, tales como complexonas, y son envasadas en frascos  
10                  para inyección o ampollas.

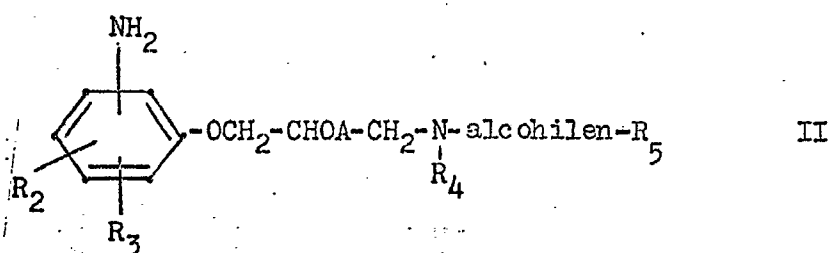
                  Las cápsulas que contienen sustancias activas o  
combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas,  
por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipien  
tes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando  
15                  en cápsulas de gelatina.

                  Supositorios apropiados pueden ser preparados  
por ejemplo mezclando las sustancias activas o combinacio-  
nes de sustancias activas previstas para ello con agentes  
excipientes usuales, tales como grasas neutras o polieti-  
20                  lenglicol 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, agen  
tes dilatadores de la coronaria tales como Dipiridamol, -  
25                  agentes simpaticomiméticos, tales como Isoprenalina u Orci  
prenalina, cardioglicósidos o tranquilizantes, tales como  
Clordiazepórido, Diazepam u Oxazepam, vasodilatadores ta  
les como trinitrato de glicerilo o dinitrato de isosorbi-  
30                  da, agentes diuréticos tales como, por ejemplo, Clorotia-

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

Los nuevos compuestos se preparan de acuerdo con  
 el invento, porque se diazotan compuestos de la fórmula ge  
 5 neral



10

en donde  $R_2$  hasta  $R_5$ , A y alcoholen tienen los significa-  
 dos arriba indicados, mediante  $\text{NaNO}_2$  y las sales de diazo  
 nio obtenidas se calientan hasta ebullición con halogenu-  
 ros o cianuros de cobre monovalente.

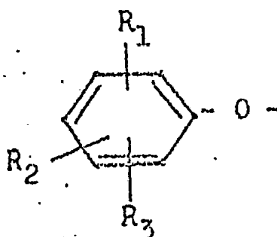
15

Los 1-(amino)-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholamino-  
 propanos 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, consti-  
 20 tuídos de manera análoga.

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

25

1. Un radical ariloxi de la fórmula



1 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



en que  $R_4$  tiene los significados arriba designados.

4. Un grupo heterocíclico de la fórmula

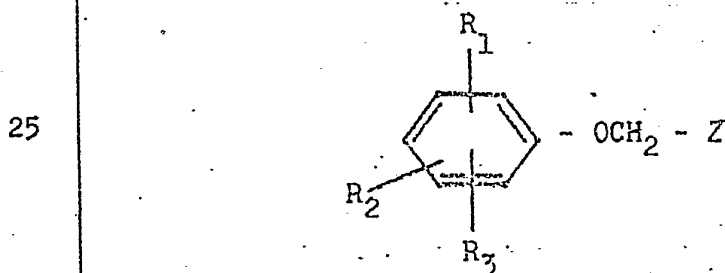


en donde alcoholen y  $R_5$  tienen los significados antes mencionados.

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

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

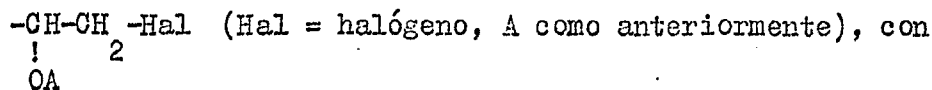
Reacción de un compuesto de la fórmula general



30

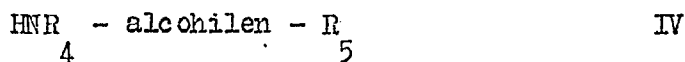
02108

1 en donde R<sub>1</sub> hasta R<sub>3</sub> tienen los significados antes mencio-  
nados y Z significa el grupo  $\text{-CH-CH}_2$  o bien



una amina de la fórmula general

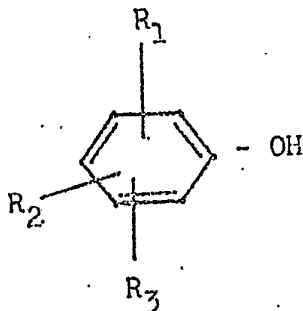
5



en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> así como alcoholen tienen los significa-  
dos arriba indicados.

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

15



V

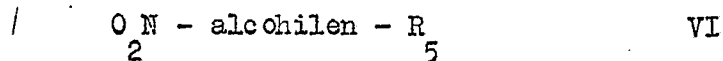
en donde R<sub>1</sub> hasta R<sub>3</sub> tienen los significados arriba men-  
20 cionados, es decir un eslabón según 1 del precedente es-  
quema de reacción, con epiclorhidrina  $\text{Cl-CH-CH-CH}_2$ , es  
decir un eslabón de acuerdo con 2 del precedente esquema  
de reacción. Hasta ahora no se han descrito en la biblio-  
grafía productos intermedios de la fórmula general IV. Los  
25 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

30

1. por reducción de compuestos nitrados de la fór-

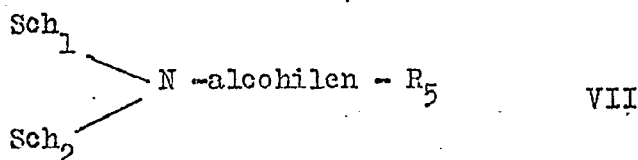
1 fórmula general



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

2. por separación de uno o dos grupos protectores a partir de compuestos de la fórmula general

10



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

20

25 En caso deseado, se introduce, según métodos usuales, en el grupo amino de los compuestos obtenidos según 1 o 2 un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o un radical aralcoholo con 7 a 14 átomos de carbono.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

1 Ejemplo 1

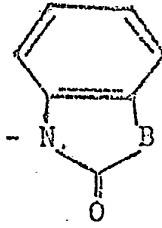
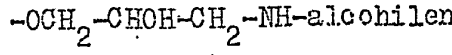
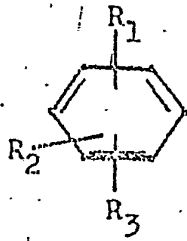
1-(2-cianofenoxi)-3- $\sqrt{3}$ -(3-fenilimidazolidinonil)-propil-  
-amino-1  $\sqrt{7}$ -propanol-2

5 Se disuelven en agua 876 mg (0,0015 moles) de di  
clorhidrato de 1-(2-aminofenoxi)-3- $\sqrt{3}$ -(3-fenilimidazolidi  
nonil)-propilamino-1  $\sqrt{7}$ -propanol-2. Después de añadir 1 ml  
de HCl concentrado se añade gota a gota una disolución de  
10 207 mg de NaNO<sub>2</sub> en 25 ml de H<sub>2</sub>O a 3 hasta 5°C. La disolu-  
ción homogénea se agita después de 60 minutos a 20°C. Esta  
disolución se añade lentamente, con agitación, gota a gota  
en una mezcla caliente de 800 mg de CuSO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O, 850 mg de  
KCN y 5 ml de agua a 80 hasta 90°C. Después de terminada  
15 la adición se alcaliniza con NaOH. Se separan las porcio-  
nes resinosas, y la disolución acuosa se extrae con aceta-  
to de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca so-  
bre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se separa por destilación en vacío y el resi-  
duo se recristaliza en acetato de etilo. El cristalizado  
incolore funde a 103 hasta 107°C. El cromatograma en capa  
20 delgada es homogéneo.

Punto de fusión : 105 - 108°C.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1,  
por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-  
25 -(2) de la fórmula NaNO<sub>2</sub> y tratamiento con el correspondien-  
te compuesto de cobre monovalente, se sintetizan también  
las siguientes sustancias de la fórmula general Ia

1



Ia

5

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

10

15

20

25

30

02108

1

5

10

15

20

25

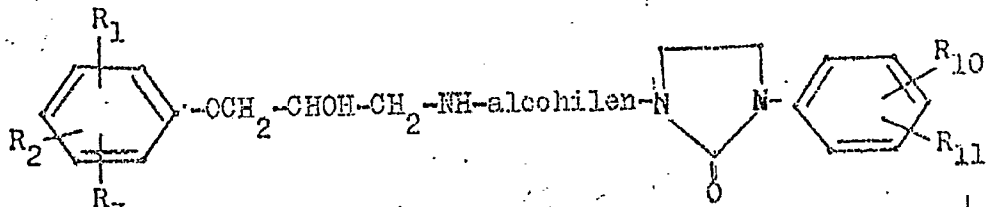
30

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	alcoholen	B	Punto de fusión (en °C)
2-Cl	H	H	$(\text{CH}_3)_2\overset{1}{\text{C}}-\overset{2}{\text{CH}}_2-$	-NH-	214 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-$	dito	169 (maleato)
2-Cl	H	H	$(\text{CH}_3)_2\overset{1}{\text{C}}(\text{CH}_2)_2-$	-CCH <sub>2</sub> -	153 (para-aminobenzoato)
2-Cl	H	H	dito.	-NH-	166 (maleato)
2-CN	H	H	$(\text{CH}_3)_2\overset{1}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-$	-NH-	167 (maleato)
2-CN	H	H	$(\text{CH}_3)_2\overset{1}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3$	-NH-	aceite
2-Br	H	H	dito	dito	aceite

1

Por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-amino  
propanol-(2) de la fórmula II con nitruro de sodio y trata-  
miento de la sal de diazonio con el correspondiente compues-  
to de cobre monovalente según el método del Ejemplo 1, se  
obtuvieron además también las siguientes sustancias de la  
5 fórmula Ib

5



10

Ib

15

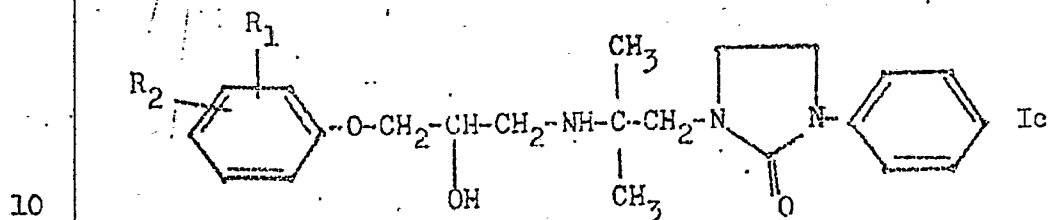
20

25

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	alcoholes	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 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	dito	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 (clorhidrato)
2-Cl	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	3-CF <sub>3</sub>	133 (formiato)
2-CN	H	H	dito	H	H	186 (clorhidrato)
2-Cl	4-Cl	H	CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>2</sub> -   CH <sub>3</sub>	H	H	106 - 109

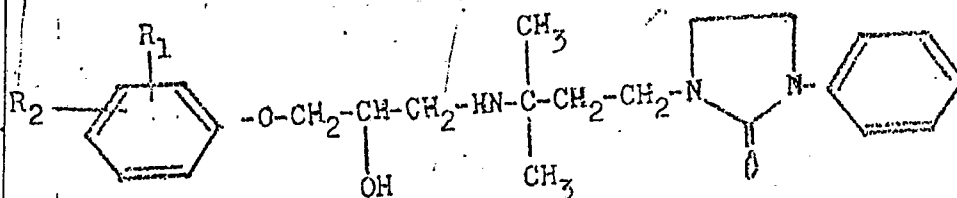
1 De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por reac-  
 ción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de  
 la fórmula general II con nitrato de sodio y tratamiento  
 de la correspondiente sal de diazonio con la correspondien-  
 te sal de cobre monovalente se prepararon además los si-  
 5 guientes compuestos de la fórmula general Ic



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C (base)
15	2-Cl	4-Cl	106 - 109
	2-CN	H	117 - 118
	2-Br	H	106 - 109
	2-Cl	6-Cl	98 - 100
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	aceite
20	2-Cl	H	96 - 101

25 De acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1,  
 a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2)  
 de la fórmula general II y de nitrato de sodio se sinteti-  
 zó la correspondiente sal de diazonio, y a partir de ésta,  
 mediante el tratamiento con la correspondiente sal de co-  
 bre monovalente, se sintetizan además los siguientes com-  
 30 puestos de la fórmula Id:

1



5

Id

10

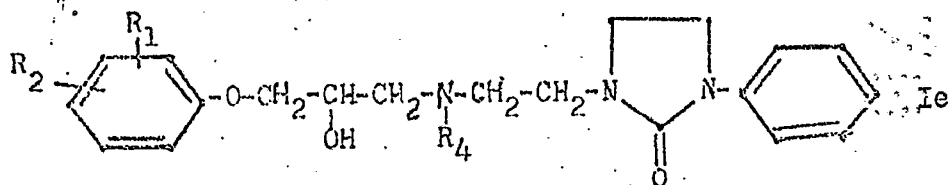
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (base)
2-Cl	6-Cl	84 - 86
2-Br	H	104 - 107
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	76 - 78
2-Cl	4-Cl <sup>3</sup>	159 - 163 (clorhidrato)

15

20

De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II con nitruro de sodio y tratamiento de la sal de diazonio formada y de la correspondiente sal de cobre monovalente, se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula Ie:

25



1

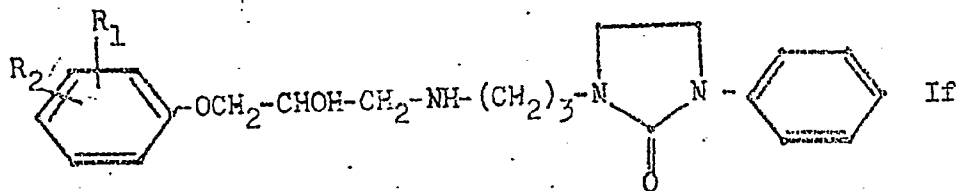
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
4-CN	H	CH <sub>3</sub>	102 - 104
4-Cl	H	CH <sub>3</sub>	137 - 140

5

Según el método del Ejemplo 1, por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II con nitruro de sodio y tratamiento de la correspondiente sal de diazonio con la correspondiente sal de cobre monovalentem se sintetizan además los compuestos de la fórmula If:

10

15



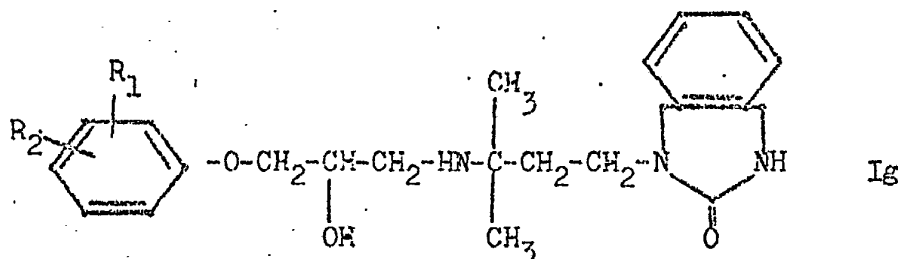
20

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (base)
2-CN	H	105 - 108
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
4-Cl	H	128 - 131

25

1 Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ig por reacción del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) con nitruro de sodio y tratamiento de la sal de diazonio formada con la correspondiente sal de cobre monovalente:

5



10

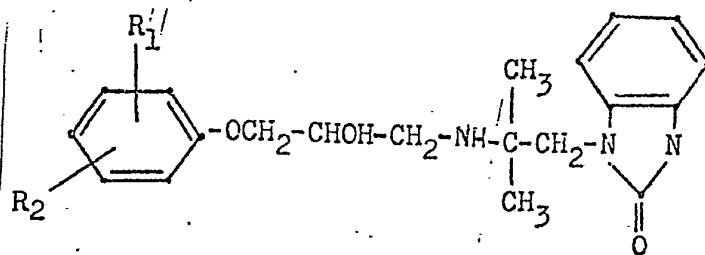
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (maleato)
2-Cl	6-Cl	168 - 170
2-Br	H	160 - 162
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	174 - 175
2-Cl	4-Cl <sup>3</sup>	191 - 193

20

25

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general Ih a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II mediante el tratamiento con NaNO<sub>2</sub> y calentamiento hasta ebullición de la sal de diazonio formada en presencia de la correspondiente sal de cobre monovalente:

30



5

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (clorhidrato)
2-CN	H	195 - 197
2-Cl	6-Cl	242 - 244
2-Br	H	201 - 203
2-Cl	4-Cl	239 - 241

así como

15

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
2-Cl	4-Cl	140 - 143

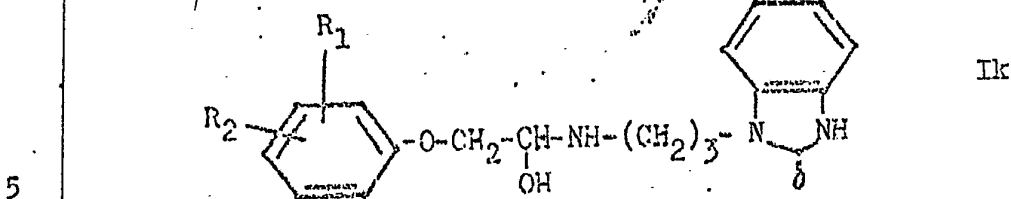
20

25

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon también los compuestos de la fórmula I<sub>k</sub> expuestos en la siguiente tabla, a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II con ayuda de NaNO<sub>2</sub> así como subsiguiente calentamiento hasta ebullición de la sal de diazonio formada en presencia de la co-

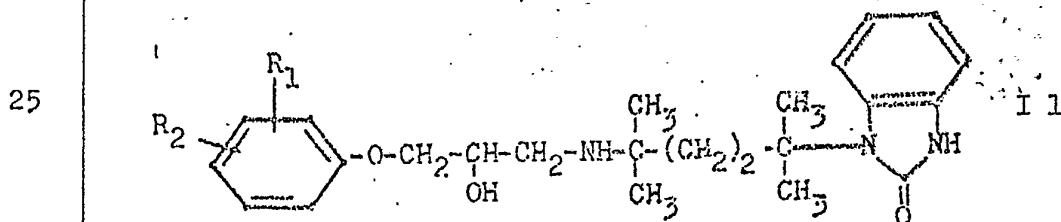
30  
02108

1 correspondiente sal de cobre monovalente:



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C
10	2-CN	H	158 - 159 (oxalato)
	2-Br	H	137 - 140 (clorhidrato)
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	178 - 180 (clorhidrato)
	2-Cl	H	140 - 143 (clorhidrato)
15	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 mediante la reacción con NaNO<sub>2</sub> y el tratamiento de la sal de diazonio obtenida con la correspondiente sal de cobre monovalente, se preparan además los siguientes compuestos de la fórmula general I 1:



30

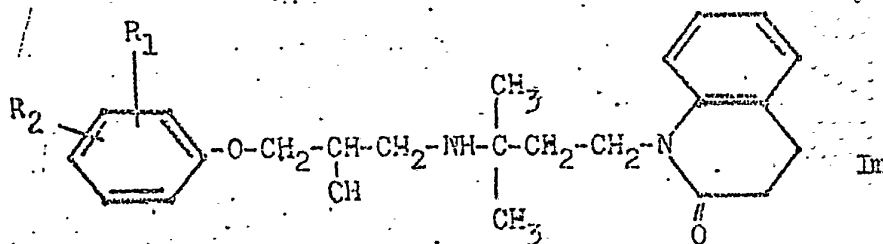
1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (base)
2-CN	H	107 - 109
2-Cl	4-Cl	99 - 103
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	100 - 103
2-Cl	6-Cl <sup>3</sup>	113 - 115
2-Br	H	100 - 102

10

Según el método del Ejemplo 1 se prepararon otros compuestos de la fórmula Im a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2) de la fórmula general II mediante la reacción con NaNO<sub>2</sub> y el tratamiento de la sal de diazonio obtenida con la correspondiente sal de cobre monovalente:

15



20

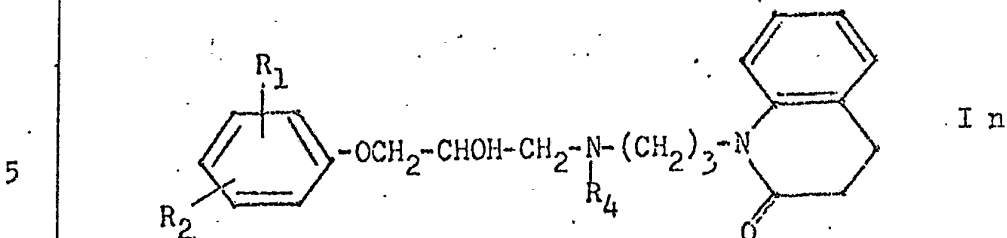
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C (sal)
2-Cl	4-Cl	144 - 145 oxalato
2-Cl	6-Cl	aceite viscoso clorhidrato
2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	151 - 153 oxalato
4-Cl	H	116 - 117 (base)
2-CN	H	93 - 97 clorhidrato

25

30

02108

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



10 a partir del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2)  
de la fórmula general II mediante la reacción con nitruro  
de sodio y el tratamiento de la sal de diazonio obtenida  
con la correspondiente sal de cobre monovalente:

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

20 La preparación de los nuevos productos interme-  
dios de la fórmula general II es explicada mediante el si-  
guiente ejemplo:

Ejemplo 2

25 1-(2-aminofenoxi)-3- $\sqrt$ 3-fenilimidazolidinonil)-propil-amino-  
-17-propanol-2.

3 g de 1-(2-nitrofenoxi)-3- $\sqrt$ 3-(3-fenilimidazoli-  
dinonil)-propilamino-17-propanol-2 se disuelven en 100 ml  
de metanol y se hidrogenan sobre níquel Raney a la tempera

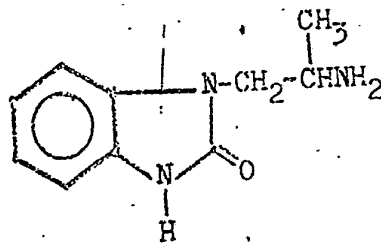
1 tura ambiente y a presión normal. Después de la absorción  
de la cantidad teórica de hidrógeno se filtra con succión  
desde el catalizador y el disolvente se separa por desti-  
lación en vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo y  
se acidifica con HCl metanólico. La disolución se filtra y  
5 se mezcla con éter. El cristalizado incoloro que se separa,  
se filtra y se seca.

Rendimiento: 1,9 g ; Punto de fusión: 190 - 192°C;  
cromatograma en capa delgada homogéneo.

10 La preparación de los nuevos productos interme-  
dios de la fórmula general IV es explicada mediante los si-  
guientes ejemplos:

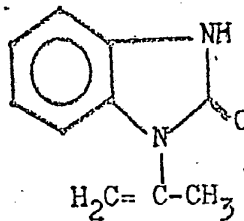
Ejemplo 3

15



20

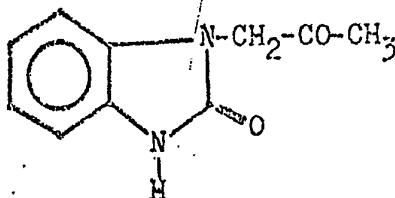
A partir de 69,6 g del compuesto



25

y 55,6 g de cloroacetona, con adición de carbonato de po-  
tasio y yoduro de potasio en acetona y después de hidróli-  
sis catalizada por ácido, se obtienen 32 g de

1



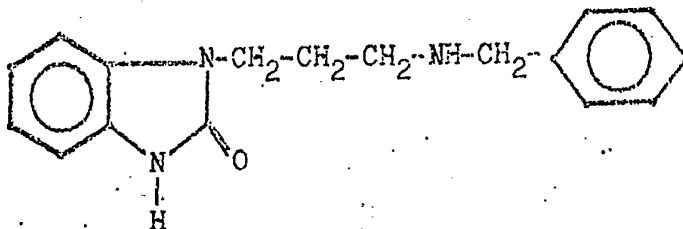
5

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

15

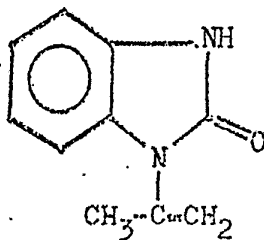
Ejemplo 4



20

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

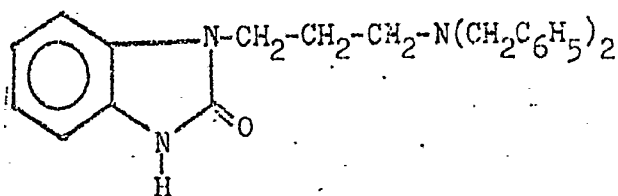
25



30

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



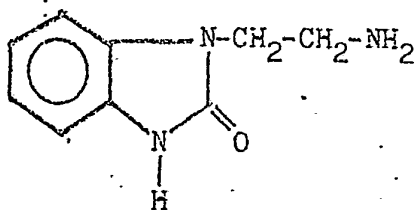
(punto de fusión 146°C en acetonitrilo).

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  
mencionado es aislado con un rendimiento de 88% de la teo-  
ría (punto de fusión 60°C).

20

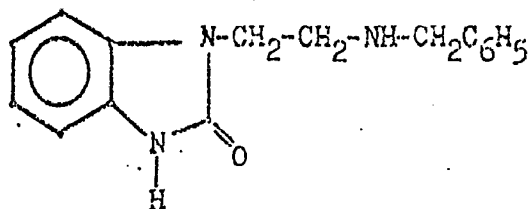
#### Ejemplo 5

25



Una solución de 53,4 g de

1

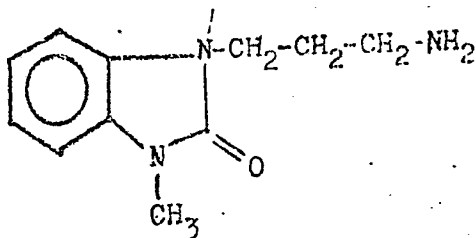


5 en 420 ml de metanol y 80 ml de agua es hidrogenada en presencia de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y paladio sobre carbón a 60°C y 5 atmósferas manométricas, hasta la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. El compuesto antes mencionado es aislado en forma de clorhidrato (punto

10 de fusión 315°C) con un rendimiento de 91%.

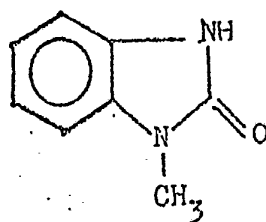
Ejemplo 6

15



A una solución de 31,1 g de

20



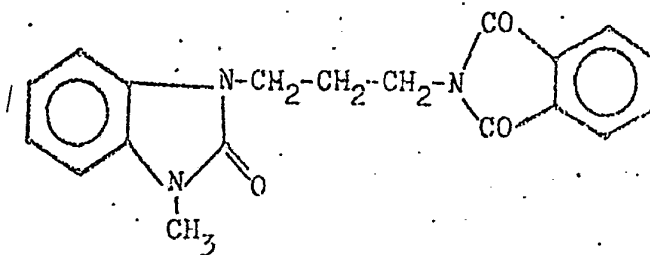
25

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.

El compuesto aislado:

30

1



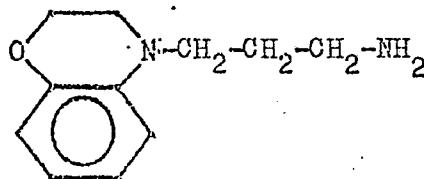
5

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).

10

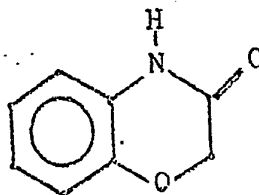
15

#### Ejemplo 7



20

A una solución de 9,2 g de



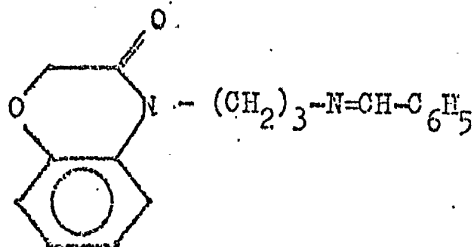
25

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

30

02108

1 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 3 hasta 7 se prepararon también los siguientes nuevos productos intermedios:

15

20

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

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

Clorhidrato x H<sub>2</sub>O  
175  
280

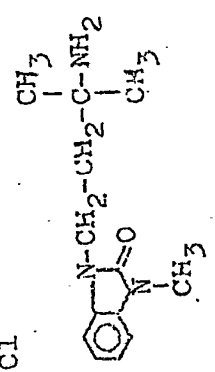
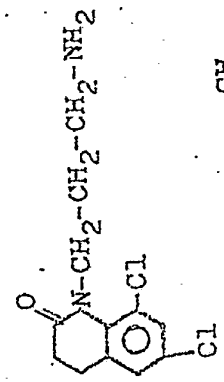
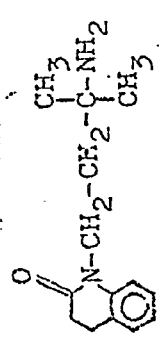
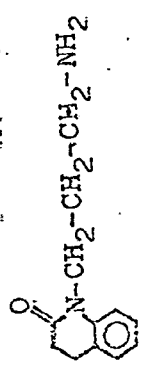
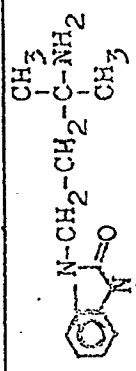
Clorhidrato  
150

Maleato  
157

Clorhidrato  
214-216

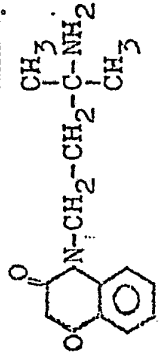
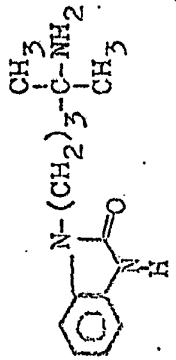
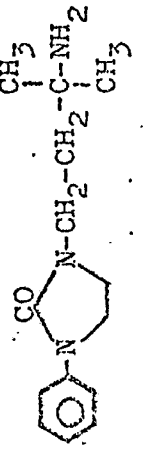
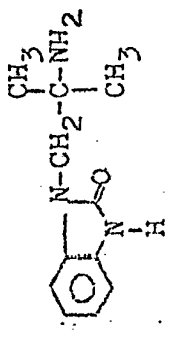
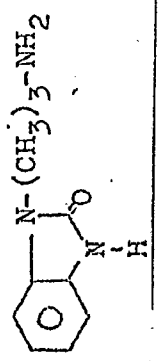
Clorhidrato  
277-279

Fórmula



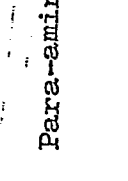
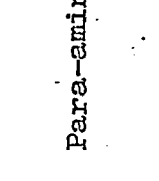
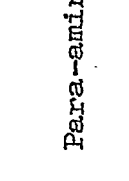
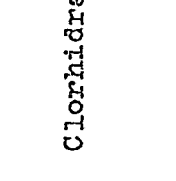
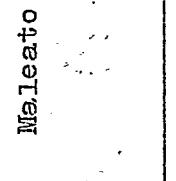
02108<sup>30</sup>

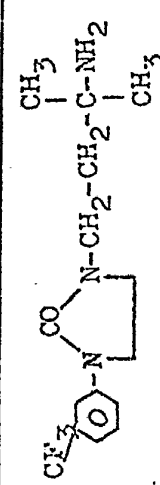
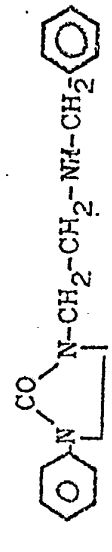
25 20 15 10 5 1

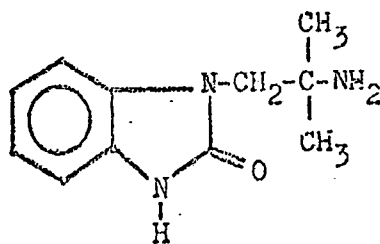
Fórmula	Punto de fusión [°C] base	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
 <chem>CN1CC(=O)C1c2cc(C)c(C)cc2</chem>		Clorhidrato	237-239
 <chem>CN1CC(=O)C1c2cc(C)c(C)cc2.[Cl-]</chem>		Clorhidrato	266-268
 <chem>CN1CC(=O)C1c2cc(C)c(C)cc2.O.O.O.O.O</chem>	76	Clorhidrato x. H <sub>2</sub> O	140,5
 <chem>CN1CC(=O)C1c2cc(C)c(C)cc2</chem>		Clorhidrato	306
 <chem>CN1CC(=O)C1c2cc(C)c(C)cc2</chem>		Clorhidrato	253

02108 30

1 5 10 15 20 25 30

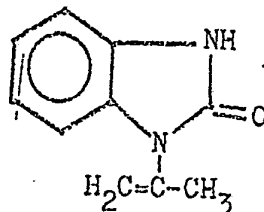
Fórmula	Punto de fusión. [°C] base	Forma de sal	Punto de fusión [°C] Sal
		Para-amino benzoato	245
		Para-amino benzoato	225
		Para-amino benzoato	233
		Clorhidrato	267-270
		Maleato	179

1	Punto de fusión base	Forma de sal	Punto de fusión Sal
5	[°C]		[°C]
10	Punto de fusión base	Forma de sal	Punto de fusión Sal
15	[°C]		[°C]
20	Fórmula		
25			
30			
	 <chem>Cc1cc(C)cc(NC(=O)c2ccccc2)c1</chem>	Clorhidrato	246
	 <chem>CC(=O)NCCc1ccccc1</chem>	Clorhidrato	246

1 Ejemplo 8

5

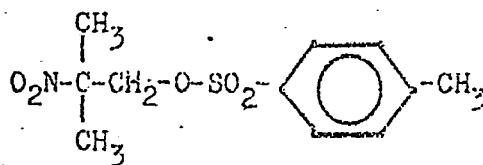
Una solución de 174 g de



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

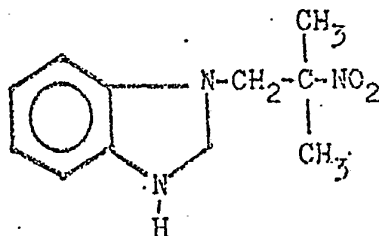
15



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  
02108

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-[1,1-dimetil-	
	4-(N-bencimidazoln-(2)-il)-butil-	
	amino-1]-propanol-(2) . HCl	40,0 mg
	Fécula de maíz	164,0 mg
	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
15	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/>
		445,0 mg

Preparación: Los componentes individuales son mezclados  
 intensamente entre sí y la mezcla es granulada de modo  
 usual. El granulado es comprimido para formar tabletas  
 20 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:

30

02108

1	Oxalato de 1-(4-clorofenoxi)-3- $\sqrt{1,1}$ -dime- til-3-(3-fenilimidazolidinon-(2)-il)-pro- pilamino-1 $\sqrt{7}$ -2-propanol-(2)	25,0 mg
	Fécula de maíz	175,0 mg
		200,0 mg

5

Preparación: Los componentes del contenido de las cápsu-  
las son mezclados intensamente, y porciones de 200 mg  
de la mezcla se envasan en cápsulas de gelatina de ta-  
maño apropiado. Cada cápsula contiene 25 mg de la sus-  
tancia activa.

10

3. Grageas de liberación retardada

Núcleo:

15	1-(2-bromofenoxi)-3- $\sqrt{1,1}$ -dimetil-3- -(N-bencimidazoln-(2)-il)-propilami- no-(1) $\sqrt{7}$ -propanol-(2) . HCl	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
	Acetato-ftalato de celulosa (CAP)	40,0 g
		380,0 g

20

Preparación: La sustancia activa, la CMC y el ácido es-  
teárico son mezclados intensamente y la mezcla es gra-  
nulado de modo usual, utilizándose una solución del CAP  
25 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 solu-  
ción al 5%, que contiene azúcar, de polivinilpirrolido-  
30 na en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia ac-

1 tiva.

4. Tabletas

5	(-)-1-(2-bromofenoxi)-3- $\square$ 1,1-dimetil- -3-(N-bencimidazon-(2)-il)-propilami- no-(1) $\square$ -propanol-(2) . HCl	35,0 g
	2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidi- nopirimido- $\square$ 5,4-d $\square$ -pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Fécula de maíz	194,0 g
10	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
15		500,0 g

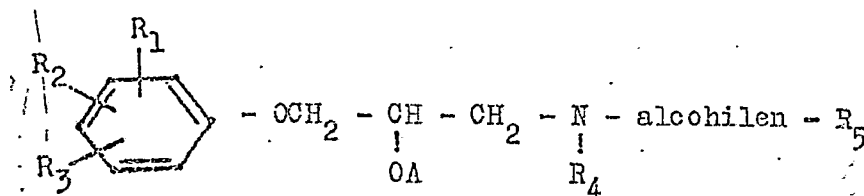
En lugar de la sustancia con actividad  $\beta$ -adrenolítica que se menciona en este Ejemplo, se pueden utilizar en igual cantidad, por ejemplo, también las sustancias 1-(2,4-diclorofenoxi)-3- $\square$ 1,1-dimetil-2-(3-fenilimidazolidon-(2)-il)-etilamino-1 $\square$ -propanol-2.

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 amidón soluble. El granulado es mezclado con estearato de magnesio y comprimido para formar 1000 tabletas, cada una de 500 mg de peso, cada una de las cuales contiene 35 mg de la primera sustancia activa y 75 mg de la segunda sustancia activa.

REIVINDICACIONES

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

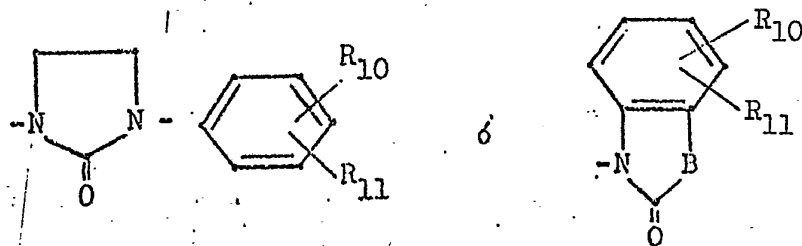
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidróxi-3-alcoholenaminopropanos, racémicos ó ópticamente activos de la fórmula general I



en donde  $\text{R}_1$  significa un átomo de halógeno un grupo ciano;  $\text{R}_2$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 15 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo alquencilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidróxi o amino, o conjuntamente con  $\text{R}_2$  las agrupaciones divalentes  $3,4\text{-O-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-CH=CH-CH=CH-}$ ,  $\text{-OCH}_2\text{-CONH-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CONH-}$ ,  $\text{-CH=CH-NH-}$ ,  $\text{-O-CO-NH-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-O-CH=CH-}$ ,  $\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ ,  $\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$  ó  $\text{-CO(CH}_2\text{)}_3$ , 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 alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono,

1 - preferiblemente el grupo benciloxi 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

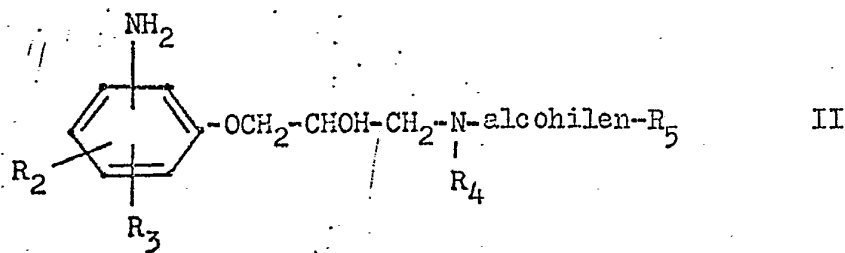


10

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  $-O-(CH_2)_y-O-$  ( $y = 1$  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  $-OCH_2-$  (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como  $-(CH_2)_2-$ ; 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 expuestos para  $R_1$ ; así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

25

1



5

en donde  $R_2$  hasta  $R_5$ , A y alcoholen tienen los significados arriba indicados con nitrato de sodio y acto seguido con un cianuro o un halogenuro de cobre monovalente.

10

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

15

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 desdoblán por cristalización fraccionada.

20

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

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

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

25

Madrid, 09. OCT. 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,

30  
02108