



ESPAÑA

- 5 ENE. 1979

Concedido el Registro de Patentes de Invención con los datos que figuran en el presente documento, según el tenor de la memoria adjunta.

NUMERO	471.806	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	17-7-78	

PATENTE DE INVENCION

A1 471806 790201 C 07 D 23/526

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
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 462.863

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARIL-OXI-2-HIDRO XI-3-ALCOHILENAMINOPROPANOS, RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(71) SOLICITANTE (S)

C.H. BOEHRINGER SOHN

Case 1/559 Verf.
o - Div. XIII

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)

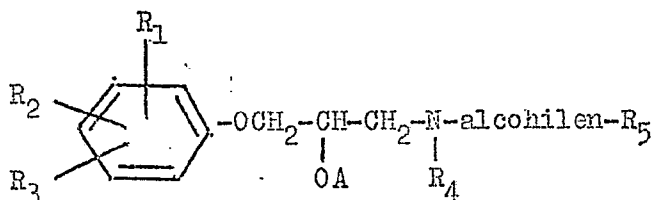
(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 69.552)

MCG.

POOR
QUALITY

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



10 y sus sales por adición de ácido.

En esta fórmula:

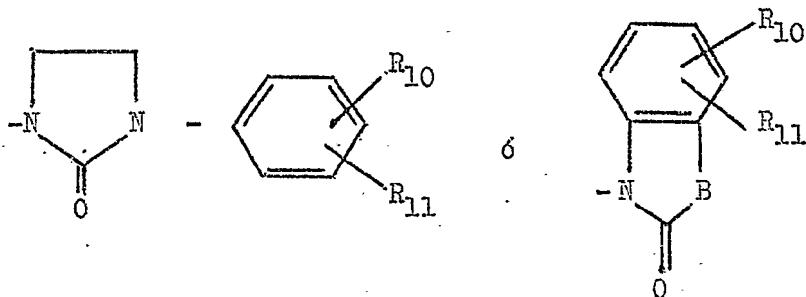
15 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, un grupo alcohilo recto o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcóxialcoholo con 2 a 3 átomos de carbono, un grupo alqueni-
20 lo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alqueni-
loxi o alquini-
loxi 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 $-COOR_6$,
25 en que R_6 significa hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromático de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial $-NR_7CO-$
30 $-NR_7R_8$ ó $-O-CO-NR_7R_8$, significando R_7 y R_8 hidrógeno,

- 1 alcoholo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi de
- 5 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-alcóhil-R_9 , en que R_9 significa grupos alcoholo o grupos acilo inferiores tales como los grupos CH_3SO_2^- ,
- 10 $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2^-$, alcohol- O-CO , o los grupos $-\text{CONH-alcóhilo}$, CON(alcóhilo)_2 , $-\text{CONH-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ así como $-\text{CO-NH-OH}$;
- 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,
- 15 un grupo alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxil o amino o, conjuntamente con R_3 , las agrupaciones divalentes:
- 20 $-\text{O-CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O-(CH}_2)_2-\text{O}-$, $-\text{CH=CH-CH=CH-}$, $-\text{OCH}_2-\text{CONH-}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH-}$, $-\text{CH=CH-NH-}$, $-\text{O-CO-NH-}$, $-\text{CH}_2-\text{CH=CH-CH}_2-$, $-\text{O-CH=CH-}$, $-\text{O-(CH}_2)_3-$, $-\text{S(CH}_2)_3-$ ó $-\text{CO(CH}_2)_3-$, 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,
- 25 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 , significando por lo menos uno de los radicales
- 30 R_1 hasta R_3 un grupo hidroxil;

1 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 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

20

>NR_{12} (R_{12} = hidrógeno, alcoholo inferior, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcoholo o arilo eventualmente sustituido), o $-OCH_2-$ (con unión del oxígeno al anillo fenilico condensado) así como $-(CH_2)_2-$.

Alcoholen 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 primer

30

1 término los grupos metilo o 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 al-
quenoiloxi o alquinoiloxi son los grupos vinilo, alilo, eti-
5 nilo, aliloxi o propargiloxi. Grupos cicloalcohilo o ciclo-
alcoxi apropiados para R_1 son, por ejemplo, los grupos ci-
clopropilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi o adamantilo. Un
valor apropiado para R_1 , R_2 ó R_3 en el significado de haló-
geno, es, por ejemplo, flúor, cloro o bromo, y además tam-
10 bién yodo.

Cuando R_1 significa un grupo acilo, entran en con-
sideración para ello, por ejemplo, los radicales acetilo,
propionilo, butirilo o isobutirilo, un radical fenacetilo,
benzoilo o naftoilo eventualmente sustituido en el grupo
15 fenilo con halógeno, con grupos alcoholo 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.

Si R_1 representa un radical aciloxi o acilamino,
20 en éste el radical acilo puede ser incorporizado por los ra-
dicales acilo específicamente expuestos en el párrafo pre-
cedente.

Si R_3 , juntamente con R_2 , representa el grupo
-OCH₂-O-, se trata preferiblemente del grupo 3,4-OCH₂-O-.

25 Un valor apropiado para el grupo alcoholeno fija-
do a R_5 es, por ejemplo, el radical etileno, trimetileno,
tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-metileti-
leno, 2-metiletileno, 1,1-dimetiletileno, 1,1-dimetilpro-
pileno, 1,1-dimetilbutileno, o 1,1,4,4-tetrametilbutileno.

30 Los 1-arioxi-2-hidroxi-3-alcoholenaminopropanos

1 según el invento poseen por lo menos un átomo de carbono
asimétrico, a saber en el grupo -CHOH de la cadena late-
ral propano. Por lo tanto, éstos pueden presentarse en for-
ma racémica u ópticamente activa. El desdoblamiento del
5 racemato en los isómeros ópticamente activos puede efec-
tuarse de manera en sí conocida mediante ácidos auxilia-
res ópticamente activos, usuales, tales como ácido diben-
zoil- o di-paratoluil-D-tartárico, ácido D-3-bromo-canfo-
sulfónico o ácido (-)-2,3,4,5-di-O-isopropiliden-2-ceto-
10 -L-gulónico, pudiéndose añadir por ejemplo tras la prime-
ra cristalización, también un agente solubilizador (por
ejemplo alilamina en éter de petróleo). Sin embargo, se
pueden obtener también compuestos ópticamente activos por
empleo de un material de partida que ya sea ópticamente
15 activo. Se hace además referencia al hecho de que el efec-
to farmacológico (preferiblemente la actividad bloquead-
ora β -adrenérgica) es usualmente más intensa en aquella
forma ópticamente activa que tiene la configuración abso-
luta "S".

20 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
como por ejemplo un clorhidrato, bromhidrato, fosfato o
sulfato; o también una sal, que se puede obtener por reac-
25 ción con un ácido orgánico, tal como por ejemplo un metan-
sulfonato, maleato, acetato, oxalato, lactato, tartrato,
8-cloroteofilinato, salicilato, citrato, β -naftoato, adi-
pato, 1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) o una sal,
que se deriva de una resina sintética ácida tal como, por
30 ejemplo, de una resina de poliestireno sulfonada.

1 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 α - y β -adrenolíticas. Por lo tanto, entran
5 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
coronarios y para el tratamiento de arritmias cardiacas,
especialmente de taquicardias, en la medicina humana. En
10 tal caso, el efecto es más intenso que el de los prepara-
dos comerciales conocidos (por ejemplo del Propanolol o
del Toliprolol). Es extraordinariamente importante desde
el punto de vista terapéutico, también, la posibilidad del
tratamiento de cuadros de enfermedad hipertensos. Compara-
15 do con α -bloqueadores conocidos, tales como por ejemplo
la Fentolamina, resulta en este caso la ventaja de una
taquicardia esencialmente menor, o de la carencia de la
misma. Un tercer sector de empleo es la utilización como
agentes antidepresivos, es decir la posibilidad del trata-
20 miento de enfermedades del círculo de formas de presenta-
ción depresivas.

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
25 parenteral).

Las sustancias activas de acuerdo con el invento
pueden ser llevadas a las formas de administración galéni-
cas usuales, tales como tabletas, grageas, soluciones, emul-
siones, polvos, cápsulas o formas de liberación retardada,
30 pudiendo hacerse uso para su preparación de las sustancias

1 auxiliares farmacéuticas usuales así como de los métodos
de fabricación usuales. Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, 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).

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

25 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.

30

1 Estos pueden contener además sustancias auxilia-
res de suspensión o agentes espesantes, tales como carbo-
ximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo
5 productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de
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-
10 dores, tales como complexonas, y son envasadas en frascos
para inyección o ampollas.

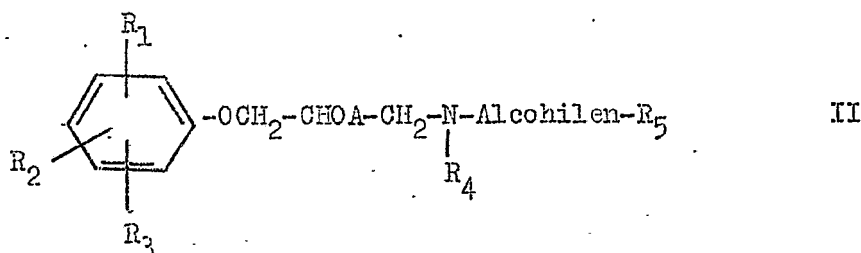
 Las cápsulas que contienen sustancias activas o
combinaciones de sustancias activas pueden ser prepara-
das, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con
15 excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y en-
capsulando en cápsulas de gelatina.

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

 Los compuestos de acuerdo con el invento son apro-
piados también para la combinación con otras sustancias
farmacodinámicamente activas, tales como, por ejemplo,
25 agentes dilatadores de la coronaria tales como Dipiridamol,
agentes simpaticomiméticos, tales como Isoprenalina u Orci-
prenalina, cardioglicósidos o tranquilizantes, tales como
Clordiazepóxido, Diazepam u Oxazepam, vasodilatadores
tales como trinitrato de glicerilo o dinitrato de isosor-
30 bida, agentes diuréticos tales como, por ejemplo, Clorotia-

1 zida, agentes hipotensores tales como Clonidina, Reserpina
 o Guanetidina, agentes antiparkinson, tales como Benzhexol,
 o α -bloqueadores tales como Fentolamina.

5 Los compuestos de la fórmula general I se pueden
 preparar según la invención, porque se saponifica a compues-
 tos de la fórmula general II



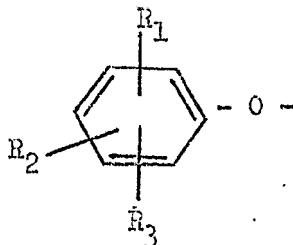
15 en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba indica-
 dos, pero por lo menos uno de estos grupos significa un gru-
 po alcoxi inferior (preferiblemente metoxi) o un grupo ben-
 ciloxi, y R_4 , R_5 , A y alcoholen tienen los significados arri-
 ba indicados, mediante ácidos o ácidos de Lewis (por ejem-
 plo, hidrácidos halogenados o tricloruro de boro) para for-
 mar los correspondientes compuestos hidroxilados de la fórmula
 20 general I.

Los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos em-
 pleados 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-
 25 -amino sustituido-propanos conocidos, constituidos de ma-
 nera análoga.

Así, por lo tanto, la síntesis de los nuevos com-
 puestos puede efectuarse combinando entre sí los 4 siguien-
 tes radicales:

30 1. Un radical ariloxi de la fórmula

1

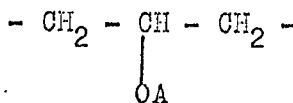


5

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

10



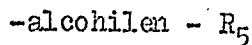
3. Un radical imino de la fórmula

15



en que R_4 tiene los significados arriba designados.

4. Un grupo heterocíclico de la fórmula



20

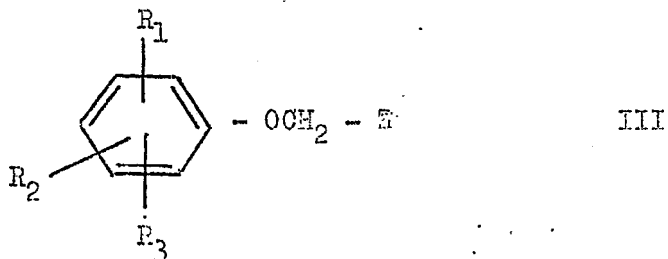
en donde alcoholen y R_5 tienen los significados antes mencionados.

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

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

25

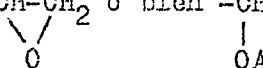
Reacción de un compuesto de la fórmula general



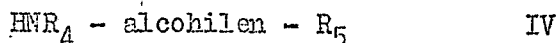
30

031078

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

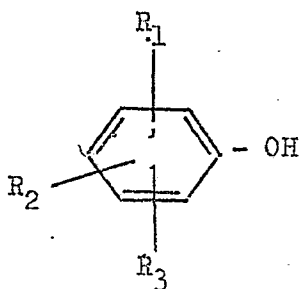


(Hal = halógeno, A como anteriormente), con una amina de la
fórmula general



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

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



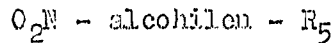
15 en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba mencio-
nados, es decir un eslabón según 1 del precedente esquema
de reacción, con epiclorhidrina $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$, es decir un
20 eslabón de acuerdo con 2 del precedente esquema de reacción.

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

Compuestos de la fórmula general IV pueden ser pre-
parados

30 a₁) por reducción de compuestos nitrados de la
fórmula general

1



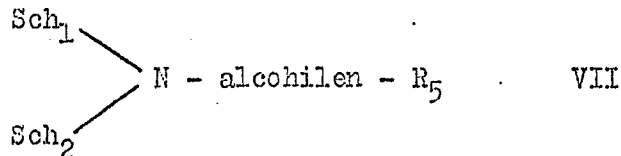
VI

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.

5

b_1) por separación de uno o dos grupos protectores a partir de compuestos de la fórmula general

10



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

15

20

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

Oxalato de 1-(4-hidroxifenil)-3- \overline{I} ,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1 $\overline{7}$ -propanol-2

25

2,5 g de 1-(4-metoxifenoxi)-3- \overline{I} ,1-dimetil-3-(3-fenilimidazolidinonil)-propilamino-1 $\overline{7}$ -propanol-2 son calentados a 100°C durante una hora en 15 ml de HBr. Después de ello se separa HBr por destilación en vacío y el residuo se digiere con agua. Tras separar el agua por destilación se alcaliniza con NH_4OH , se extrae con acetato de etilo, la

30

031078

1 fase orgánica se seca, y el disolvente se evapora en vacío.
El residuo es disuelto en acetona y añadido a una solución
de 3 g de ácido oxálico en acetona. Tras añadir éter se se-
para el oxalato por cristalización. Este es aislado y seca-
5 do, así como recristalizado en etanol. Punto de fusión:
198-200°C; Rendimiento 200 mg.

La preparación de los productos de partida de la
fórmula general II es explicada mediante el siguiente ejem-
plo:

10 Ejemplo 2

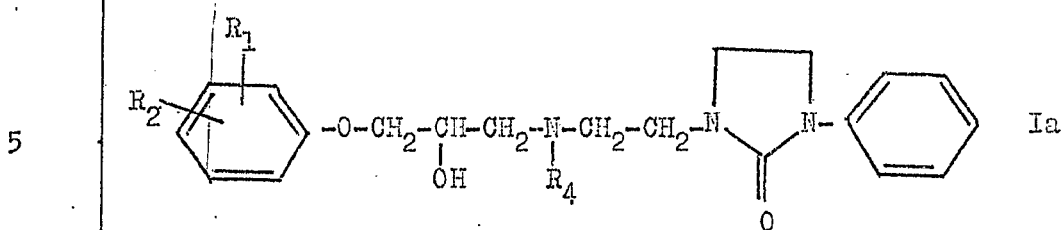
1-(4-metoxifenoxi)-3- $\sqrt{2}$ -(3-fenilimidazolidinonil)-
-etilamino-1 $\sqrt{7}$ -propanol-2

Una mezcla de 2,8 g (0,0122 moles) de 1-(2-cloro-
etil)-3-fenilimidazolidinona-2, 2,4 g (0,0122 moles) de 1-
15 -(4-metoxifenoxi)-3-amino-2-propanol, 15 ml de diglina
(=dietilenglicol-dimetiléter) y 1,3 g (0,0122 moles) de
carbonato de sodio son calentados con agitación durante
dos horas a 150-160°C. Tras separar por destilación el di-
solvente, el residuo es digerido con acetato de etilo, es
20 lavado con NaOH y H₂O, y es dejado reposar durante la no-
che. La sustancia cristalina que se separa es nuevamente
recristalizada en acetato de etilo. El compuesto cristali-
no, incoloro, funde a 108-110°C. Rendimiento: 500 mg.

Por tratamiento de las aguas madres se obtienen
25 nuevamente 200 mg de sustancia pura de punto de fusión
107-110°C. El cromatograma en capa delgada de las dos frac-
ciones es homogéneo.

De acuerdo con el método del Ejemplo 1, por sapo-
nificación del correspondiente 1-fenoxi-3-aminopropanol-(2)
de la fórmula general II, se prepararon además los siguien-
30

7 tes compuestos de la fórmula Ia:



10

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

Ejemplo 3

15 Maleato de 1-(3-metoxifenoxi)-3-(1,1-dimetil-3-
-(N-benzimidazoloni)-propilamino-1)-propanol-2

20 4 g (0,022 moles) de 1-(3-metoxifenoxi)-2,3-epoxi-
 propano son disueltos en 50 ml de metanol y se añade una
 solución de 4,4 g (0,02 moles) de N-(1,1-dimetil-1-amino-
 propil)-benzimidazolona en 50 ml de metanol. Después de
 25 agitar a reflujo durante 1,5 horas, el disolvente es sepa-
 rado por destilación y el residuo es purificado sobre una
 columna de gel de sílice. Las fracciones homogéneas pro-
 porcionan 7 g de residuo, tras separar por destilación la
 mezcla de disolventes. Este residuo es disuelto en aceto-
 na e incorporado con agitación en una solución de ácido ma-
 leico en acetona. Tras añadir éter se separa por cristaliza-
 ción el maleato. Este se aísla y se recristaliza nuevamente
 en metanol con adición de éter. Rendimiento 6 g, punto de
 fusión 167 - 169°C. El cromatograma en capa delgada es ho-
 mogéneo.

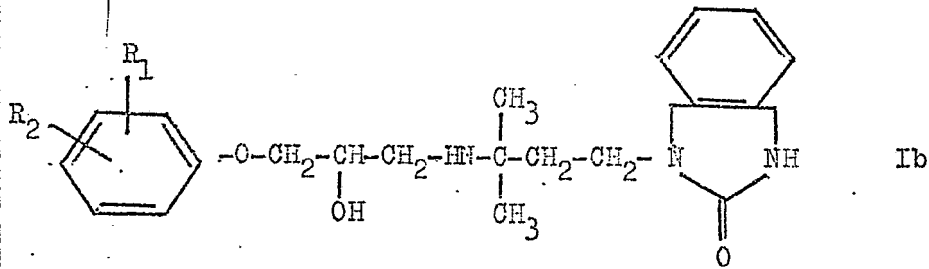
30

031078

1

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula Ib por saponificación del correspondiente compuesto 4- (o 3-)metoxílico, en especial HBr a 100°C:

5



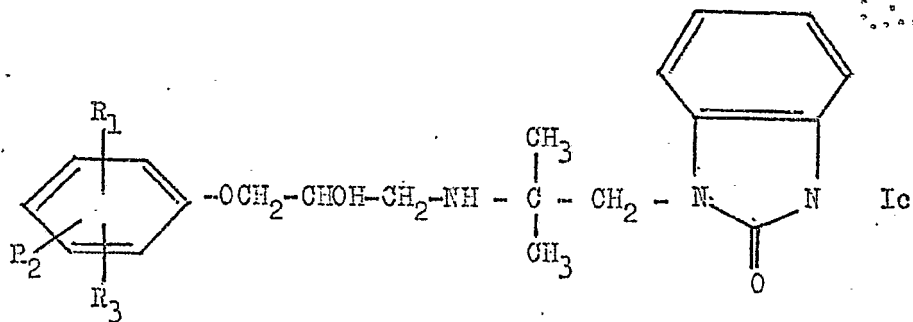
10

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

15

De modo análogo al Ejemplo 1 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula Ic por saponificación del correspondiente compuesto 4-(o 3-)metoxílico mediante HBr a 100°C.

20



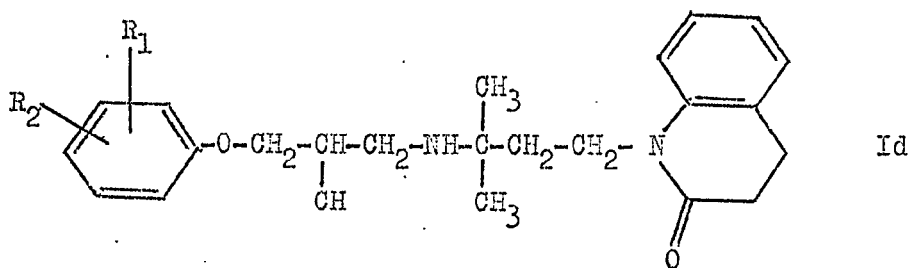
25

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

1

Por analogía al Ejemplo 1 se prepararon otros compuestos de la fórmula Id por saponificación del correspondiente compuesto 4- (ó 2-)metoxifénico, mediante HBr a 100°C:

5



10

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

15

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-(3-metoxifenoxi)-3-(3-N-1,2,3,4-tetra-
-tetrahydroquinolon-2-il-propilamino)-propanol-2

20

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

25

30

Rendimiento 2,7 g. Punto de fusión 122-123°C. El cromatogra-

1 ma en capa delgada es homogéneo.

Ejemplo 4 a)

1-(4-hidroxifenoxi)-3- $\sqrt{3}$ -(3-fenilimidazolidin-2-on-
-il-1)-propilamino $\sqrt{7}$ -propanol-2

5

a) Desdoblamiento de éter mediante HBr

1,1 g de 1-(4-benciloxifenoxi)-3- $\sqrt{3}$ -(3-fenilimida-
zolidin-2-on-il-1)-propilamino $\sqrt{7}$ -propanol-2 son disueltos en
15 ml de HBr al 48% y son calentados hasta ebullición a re-
flujo durante 1 hora. Después de enfriar, se concentra en
vacío y el residuo se alcaliniza con NH_4OH . La fase acuosa
es extraída por agitación 3 veces con cloruro de metileno.
Las fases orgánicas reunidas se concentran después de se-
car sobre Na_2SO_4 . El residuo remanente se purifica sobre una
columna de gel de sílice (mezcla del eluyente: 70 partes de
acetato de etilo, 30 partes de isopropanol, 5 partes de
 NH_4OH concentrado). Las fracciones homogéneas en el cromatograma en capa delgada se reúnen y se concentran por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo es disuelto en acetonitrilo, se le añade a HCl alcohólico y se mezcla con éter. El cristalizado incoloro que se separa es aislado y es recristalizado de nuevo en etanol con adición de éter.

15

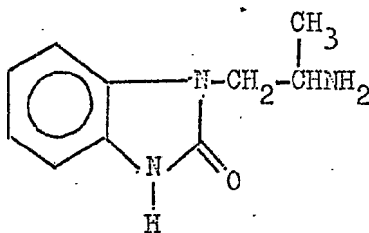
20

Rendimiento: 0,3 g, punto de fusión: 139 - 142°C.

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

25

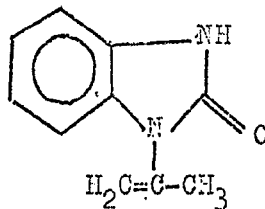
Ejemplo 5



30

A partir de 69,6 g del compuesto

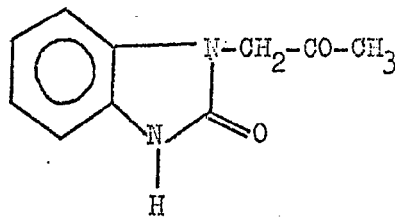
1



5

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

10



15

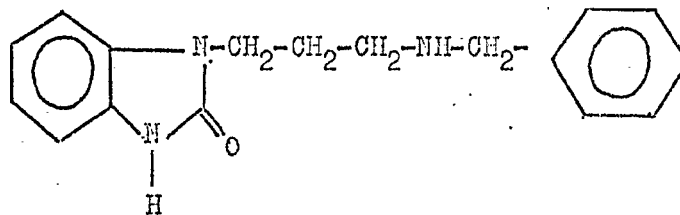
punto de fusión 182°C.

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).

20

Ejemplo 6

25



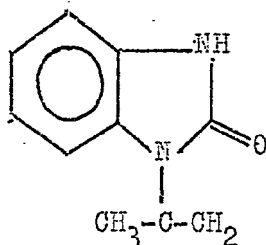
30

A una solución de 0,42 moles de sodio en 200 ml de alcohol

031078

1 absoluto se añaden 59,6 g de

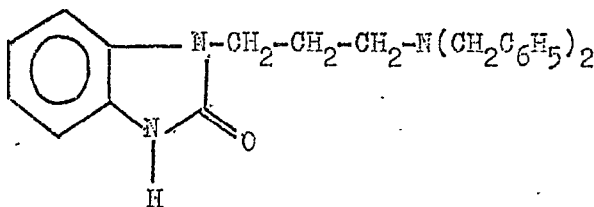
5



10

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

15



20

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

25

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 $60^{\circ}C$).

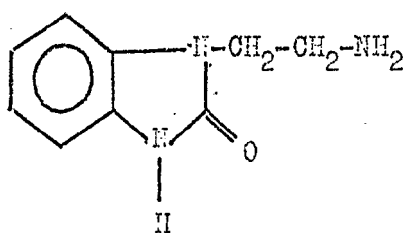
30

031078

1

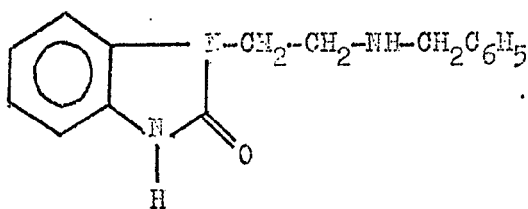
Ejemplo 7

5



Una solución de 53,4 g

10



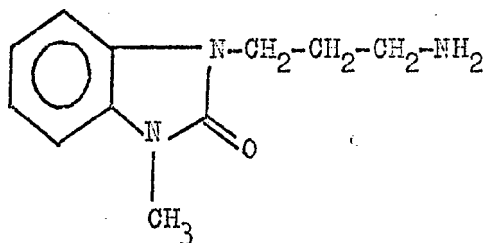
15

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%.

20

Ejemplo 8

25

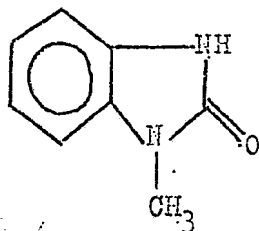


A una solución de 31,1 g de

30

031078

1

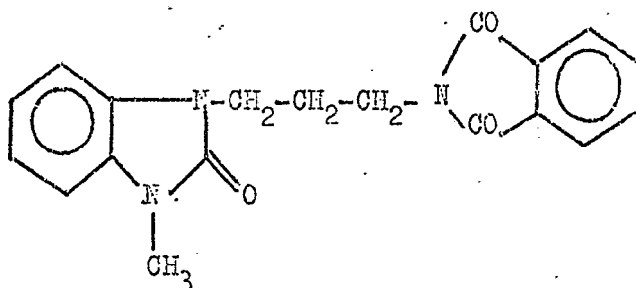


5

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:

10



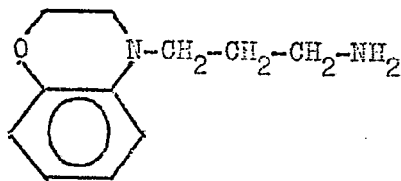
15

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).

20

Ejemplo 9

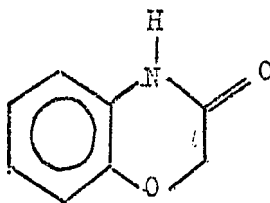
25



30

A una solución de 9,2 g de

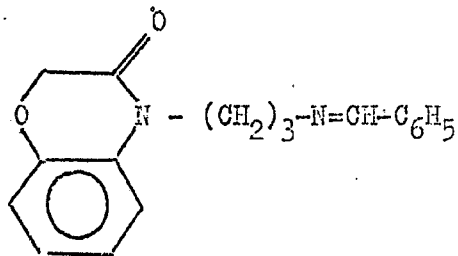
1



5

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

15



20

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).

25

De modo correspondiente a los Ejemplos 5 hasta 9 se prepararon también los siguientes nuevos productos intermedios:

30

031078

30 031078

25

20

15

10

5

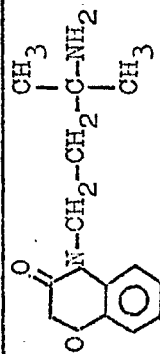
1

Fórmula

Punto de fusión [°C] base

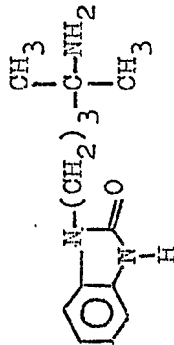
Forma de sal

Punto de fusión [°C] Sal



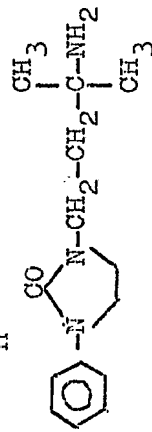
237-239

Clorhidrato

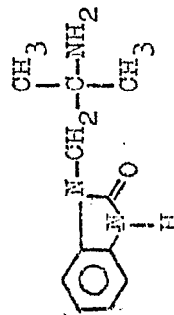


266-268

Clorhidrato

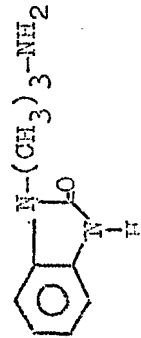


140,5

Clorhidrato
x H₂O

306

Clorhidrato



253

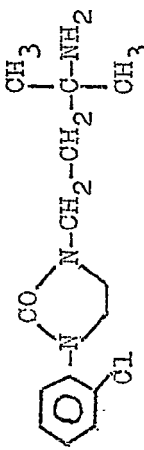
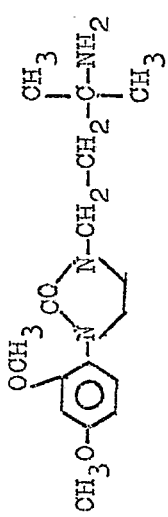
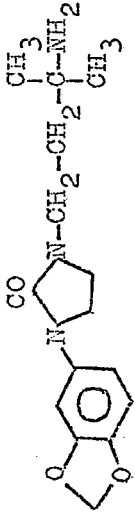
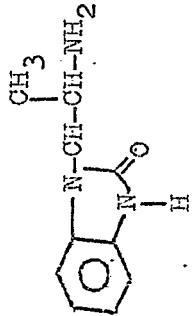
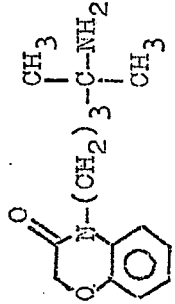
Clorhidrato

76

135

031078

30 25 20 15 10 5 1

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

031078

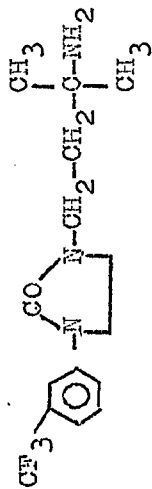
1
5
10
15
20
25
30

Fórmula

Punto de fusión [°C]
base

Punto de fusión [°C]
Sal

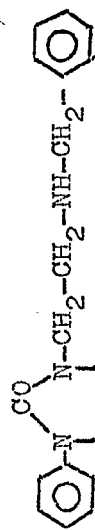
Forma de sal



81

Clorhidrato

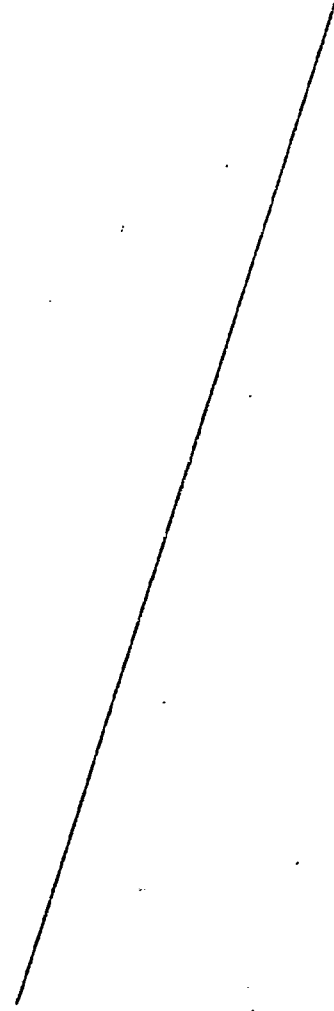
246



81

Clorhidrato

246

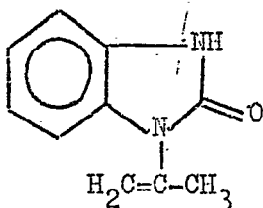


1

Ejemplo 10

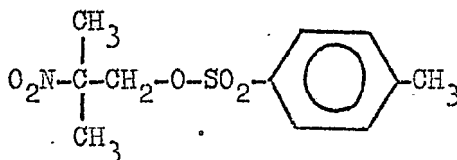
Una solución de 174 g de

5



10

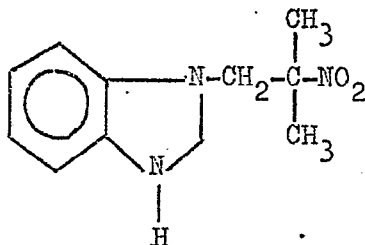
en 700 ml de Hexametapol absoluto es mezclada con 48 g de NaH, en forma de suspensión al 55%, y después de terminada la formación de hidrógeno es mezclada con 341 g de



15

(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:

20



25

con un rendimiento de 61% (punto de fusión 198°C). 58,75 g de este compuesto son disueltos en 1700 ml de metanol y tras añadir níquel Raney se hidrogenan a 5 atmósferas

30

1 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

5

1. Tabletas

Sustancia activa según el Ejemplo 1	40,0 mg
Fécula de maíz	164,0 mg
Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	445,0 mg

10

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.

15

2. Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas está compuesto del siguiente modo:

20

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

25

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.

3. Grasas de liberación retardada

Núcleo:

30

031078

1	Sustancia activa según el Ejemplo 1	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
	Acetato-ftalato de celulosa (CAP)	<u>40,0 g</u>
5		380,0 g

Preparación: La sustancia activa, la CMC y el ácido esteárico son mezclados intensamente y la mezcla es granulada de modo usual, utilizándose una solución del CAP en 200 ml de una mezcla de etanol/acetato de éter. El 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.

4. Tabletas

15	Sustancia activa según el Ejemplo 1	35,0 g
	2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido- $\left[\begin{array}{c} 5,4 \end{array} \right]$ -pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Fécula de maíz	194,0 g
20	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	<u>10,0 g</u>
		500,0 g

25 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
30 estearato de magnesio y comprimido para formar 1000 table-

1

tas, 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.

5

10

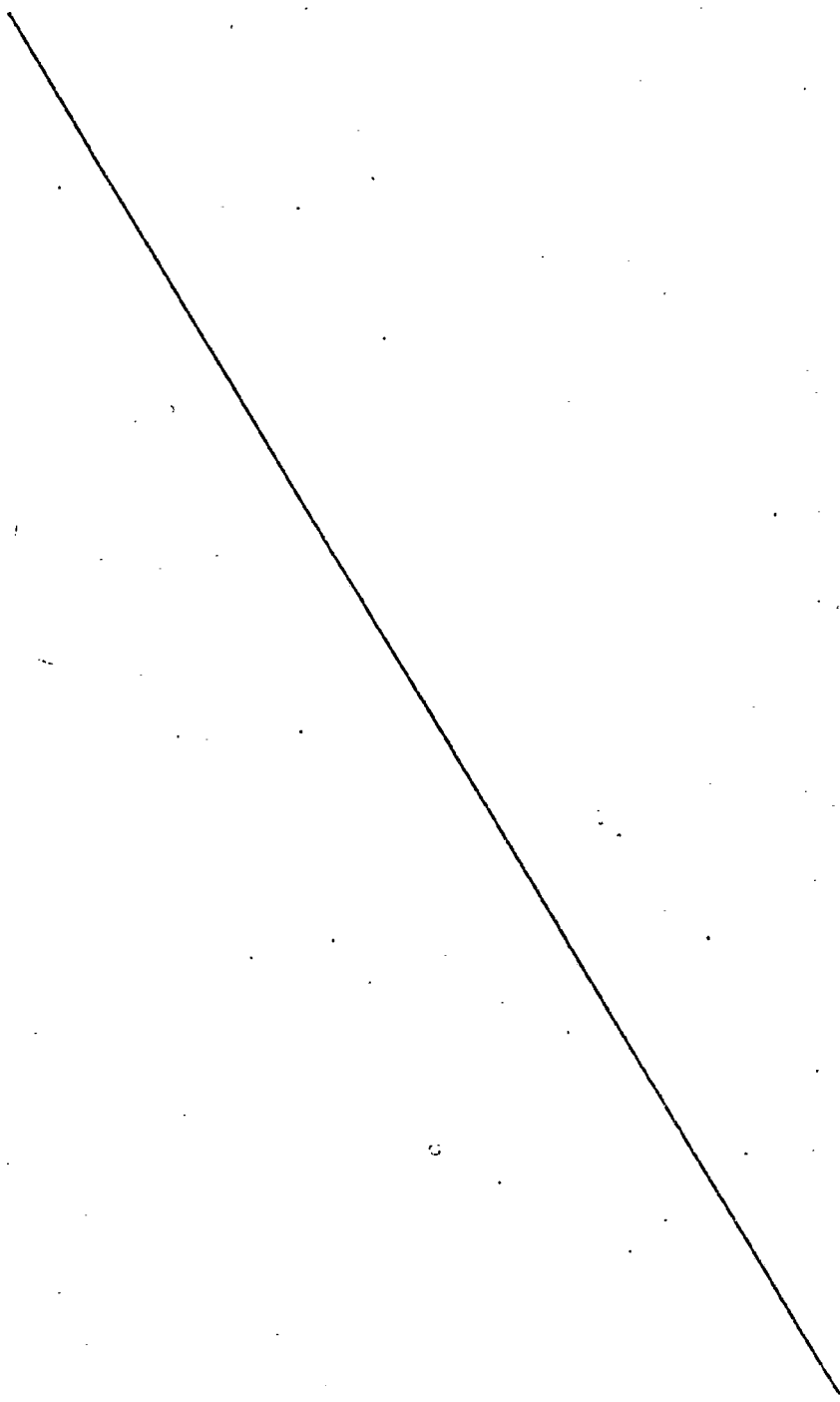
15

20

25

30

031078



1

REIVINDICACIONES

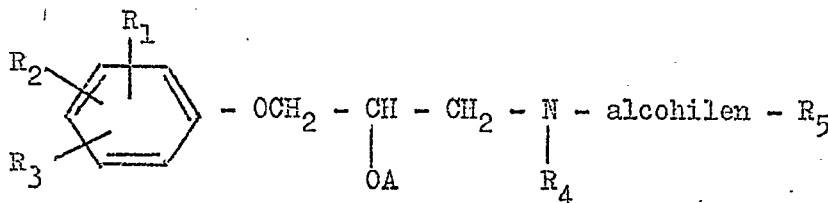
5

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

10

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 alcoxi alcohol con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenoil o alquinoil con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenoiloxi o alquinoiloxi con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo o cicloalcoxi (eventualmente) puenteado y/o insaturado con 3 a 12 átomos de carbono, un radical con la fórmula parcial $(\text{CH}_2)_x - \text{A}'$, en donde x significa cero o un número entero de 1 a 3, y A' significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un

30

1 radical con la fórmula parcial $-COOR_6$, en donde R_6 signifi-

ca hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de

carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático,

aralifático, de bajo peso molecular, un radical con la

5 fórmula parcial $-NH-CO-NR_7R_8$ o $O-CO-NR_7R_8$, en que R_7 y R_8

significan hidrógeno, alcoholo o, conjuntamente con el áto-

mo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical pirro-

lidino, piperidino o morfolino, o un grupo arilo, ariloxi

o aralcoxi de bajo peso molecular (preferiblemente fenilo,

10 fenoxi o benciloxi) eventualmente sustituido una o varias

veces con halógeno, alcoholo, un grupo nitro, ciano y/o car-

boxilo, o significan un radical con la fórmula parcial

$NH-R_9$ o N -alcoholo- R_9 , en donde R_9 significa grupos alcoholo

o acilo inferiores tales como los grupos CH_3SO_2- , $(CH_3)_2$

15 $N-SO_2$, alcoholo- $O-CO$, o los grupos $CONH$ -alcoholo, CON (alco-

hilo) $_2$, $-CONH-NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$ así como $-CO-NH-OH$; R_2 sig-

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-

20 feriblemente el radical benciloxi, un grupo alquenilo con

2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o

amino, o conjuntamente con R_3 las agrupaciones divalentes

$3,4-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-OCH_2-CONH-$,

$-(CH_2)_2-CONH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-CO-NH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

25 $-O-CH=CH-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-S-(CH_2)_3-$ ó $-CO(CH_2)_3$, preferible-

mente con unión de las dos valencias libres en posición

orto una con relación a la otra; R_3 significa un átomo de

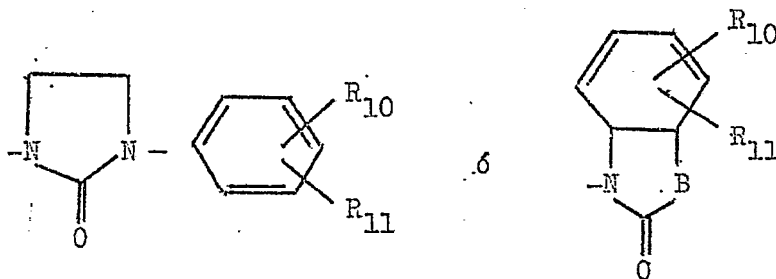
hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto

o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralco-

30 xi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo

1 benciloxi o el grupo OH, significando por lo menos uno de
 los radicales R_1 hasta R_3 un grupo hidroxilo; R_4 significa
 un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos
 de carbono o un grupo aralcoholo eventualmente sustituido
 5 con 7 a 14 átomos de carbono; R_5 significa los grupos hete-
 rocíclicos

10



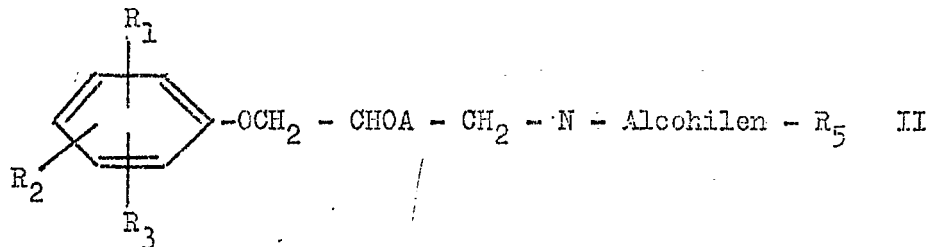
15

en que R_{10} y R_{11} representan un átomo de hidrógeno o de ha-
 lógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con
 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carbo-
 xamido, 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} ($R_{12} =$ hi-
 drógeno, alcoholo inferior, alqueno, alquino, cicloal-
 cohilo o arilo eventualmente sustituido), o $-OCH_2-$ (con
 unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como
 $-(CH_2)_2-$; alcoholeno significa un grupo alcoholeno recto o
 ramificado con 1 a 12 átomos de carbono; A significa prefe-
 20 riblemente hidrógeno o también un radical acilo, especial-
 mente los radicales acilo especiales expuestos para R_1 ;
 así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente
 compatibles, caracterizado porque se saponifica a compues-
 tos de la fórmula general II

25

30

1



5

10

15

en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba indicados, pero por lo menos uno de estos grupos significa un grupo álcoxi inferior (preferiblemente metoxi) o un grupo benciloxi, y R_4 , R_5 , A y alcohilen tienen los significados arriba indicados, mediante ácidos o ácidos de Lewis (por ejemplo hidrácidos halogenados o tricloruro de boro) para formar los correspondientes compuestos hidroxilados de la fórmula general I, y a continuación, en caso deseado, se transforman los compuestos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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

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 desdoblán por cristalización fraccionada.

25

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

30

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

031078

P-

Hoja núm. 35

1

Esta Memoria consta de TREINTA Y CINCO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09.OCT.1978

P.A.

5

Alberto de Elzabur
Prof. Fer.

10

15

20

25

30

031078

VAL