

AH



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 474.156	10 AI
	22 FECHA DE PRESENTACION 11-10-78	

**PATENTE DE INVENCION**

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

46 PRIORIDADES: 41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
841,168	11-10-77	Estados Unidos
942,222	14-9-78	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	49 PATENTE DE LA QUE ES DERIVACIONARIA
------------------------	--	--

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO SELECCIONADO DEL GRUPO FORMADO POR ALQUILTIOFENOXIPROSPANOLAMINA.

57 SOLICITANTE (ES)

BRISTOL- MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue - New York 10022 - ESTADOS UNIDOS

74 INVENTOR (ES)

DUANE F. MORROW y WILLIAM L. MATIER.

75 TITULAR (ES)

72 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

ALQUILTIOFENOXIPROPANOLAMINAS

5

10

Esta invención se refiere a compuestos carbonados con propiedades medicinales y biológicas. Se refiere particularmente a algunas alquiltiofenoxipropanolaminas nuevas y útiles, a su uso en preparaciones farmacéuticas y en métodos terapéuticos y a procedimientos para su producción. Las alquiltiogonoxipropanolaminas de esta invención aumentan el flujo periférico de sangre, relajan el músculo liso vascular, e inhiben la agregación plaquetaria, y se consideran particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades vasculares de obstrucción periférica, tales como claudicación intermitente y deficiencias cerebrovasculares asociadas a la arterioesclerosis.

15

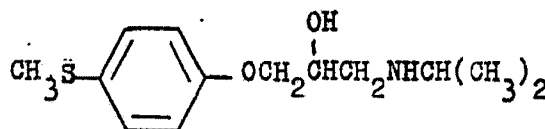
20

Varias modificaciones de alquiltiofenoxipropanolaminas han sido descritas y estudiadas en el campo de los agentes adrenérgicos, fundamentalmente con el fin de descubrir agentes bloqueantes beta-adrenérgicos mas potentes y selectivos, exentos de efectos farmacológicos no deseados. Estos compuestos se consideran generalmente útiles en el tratamiento de algunas formas de hipertensión, angina de pecho, arritmia cardiaca y feocromocitoma. Los compuestos descritos en las siguientes patentes y publicaciones son claros exponentes de este tipo de estudios.

25

L.Villa y col. Il.Farmaco, Sci.,Ed.,24, 349-357 (1969) describe, específicamente, la siguiente alquiltiofenoxipropanolamina en su estudio de relaciones estructura-actividad.

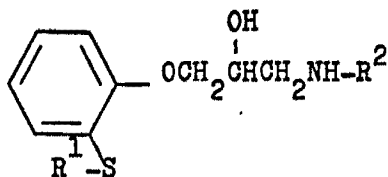
30



1

Keizer y col. en su patente americana 3.542.874 de 24 de Noviembre de 1970 describen las 2-(alquiltio)fenoxipropanolaminas de fórmula

5



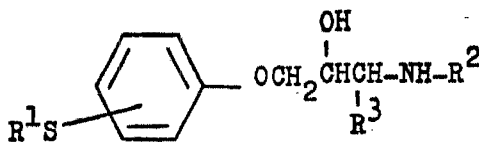
10

en donde R<sup>1</sup> es un radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>2</sup> es, entre otros, un radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>). Según esta patente, los compuestos de este tipo tienen propiedades muy efectivas como bloqueantes beta-adrenérgicos. Los compuestos específicos descritos por Keizer y col. incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es metilo o etilo y R<sup>2</sup> es isopropilo; R<sup>1</sup> es metilo, etilo o propilo y R<sup>2</sup> es terc-butilo; R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; R<sup>1</sup> es terc-butilo y R<sup>2</sup> es ciclopentilo.

15

20

Crowther y col. en su patente americana 3.501.769 de 17 de Marzo de 1970 describen, genericamente, compuestos del tipo



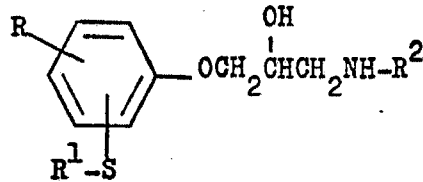
25

en donde R<sup>1</sup> es alquilo (hasta 10 C); R<sup>2</sup> es alquilo (hasta 20 C); cicloalquilo (hasta 10 C), etc.; R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo (hasta 10 C). A pesar del alcance de una invención tan general, Crowther y col., no describen ni un solo ejemplo de "alquiltio" compuesto específico.

30

Koppe y col. en su patente americana 3.872.147 de 18 de Marzo de 1975 describen, genericamente, las alquil-

1 tiofenoxipropanolaminas de fórmula

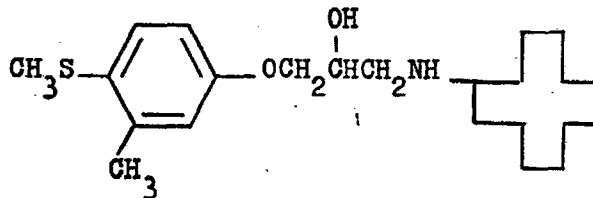


en donde R es alquilo (1-4 C); R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>), conteniendo, al menos, un átomo de carbono cuaternario unido directamente al átomo de nitrógeno amínico mediante una cadena alquilénica (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Sin embargo, ninguno de los compuestos descritos específicamente por Koppe y col. constituye un ejemplo de una alquiltiofenoxipropanolamina.

10

La patente alemana 2.551.141 publicada el 18 de Mayo de 1977 describe, específicamente, la alquiltiofenoxipropanolamina

15



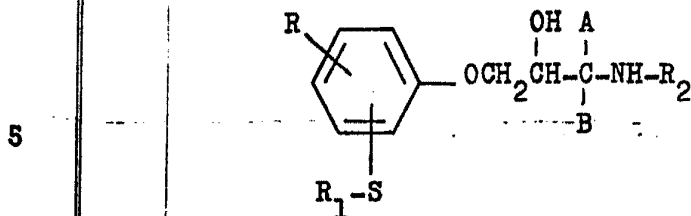
Como puede verse por la técnica anterior, se han descrito, genericamente, muchas alquiltiofenoxipropanolaminas, sin embargo, relativamente pocas alquiltiofenoxipropanolaminas han sido descritas. Comparando las alquiltiofenoxipropanolaminas de la presente invención con otros compuestos descritos anteriormente y que, supuestamente, son agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, resulta que aquellas presentan como hecho único el reducir la resistencia vascular con un mínimo de efectos de bloqueo beta-adrenérgico.

25

En un sentido amplio, la presente invención se refie-

30

1 re a nuevas alquiltiofenoxipropanolaminas de fórmula

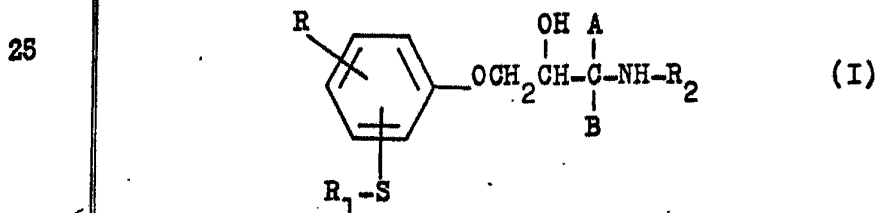


10 en donde A, B y R representan, indistintamente, hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive; R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive; R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo de 6 a 12 átomos de carbono, inclusive, o un grupo cicloalquilalquilo, teniendo de 5 a 8 átomos de carbono, inclusive, en el anillo, unido al átomo de carbono amínico mediante una cadena alquilénica de 2 a 6 átomos de carbono, inclusive; y a las sales por adición de ácido correspondientes, farmacéuticamente aceptables. Esta invención también se refiere a los métodos para la producción y el empleo terapéutico de dichos compuestos y composiciones y además, también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen dichas alquiltiofenoxipropanolaminas.

15

20

Más específicamente, las alquiltiofenoxipropanolaminas, objeto de esta invención, están representadas por la fórmula I



30 en donde A, B y R están seleccionados, independientemente,

1 del grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive;

$R_1$  representa un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive

5

$R_2$  representa un grupo alquilo de 6 a 12 átomos de carbono, inclusive, o cicloalquilo, teniendo de 5 a 8 átomos de carbono, inclusive, en el anillo y de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena alquilénica y las sales correspondientes por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables.

10

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" se refiere a una cadena carbonada formada por radicales, tanto de cadena lineal, como ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive. Como ejemplos de estos radicales de cadenas carbonadas pueden citarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo y terc-butilo.

15

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a unos radicales de cadenas carbonadas, tanto lineales, como ramificadas, formadas por un número de átomos de carbono comprendido entre el intervalo designado por la notación standard indicada tal como ( $C_1-C_4$ ), ( $C_1-C_8$ ) y ( $C_6-C_{12}$ ).

20

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilalquilo", pretende referirse a radicales cicloalquilo, conteniendo de 5 a 8 átomos de carbono, inclusive ( es decir, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo), unidos al átomo de carbono amínico mediante una cadena alquilénica de 2 a 6 átomos de carbono. Hay que tener en cuenta que la "cadena alquilénica" que une el radical cicloalquilo al átomo de nitrógeno amínico puede ser lineal o ramificada.

25

Tal como se usa aquí, el término "sales por adición de ácido, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los compuestos de fórmula I, formadas

30

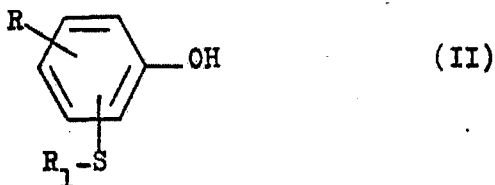
1 con una amplia gama de ácidos orgánicos e inorgánicos, cu-  
yos aniones son, relativamente, no tóxicos. Estas sales por  
adición de ácido se consideran, farmacológicamente, equiva-  
lentes a las bases caracterizadas por la fórmula estructu-  
5 ral I. Como ejemplos de ácidos útiles para formar dichas  
sales, pueden citarse los ácidos acético, láctico, succíni-  
co, maléico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, ben-  
zoico, cinámico, fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorhídri-  
co, bromhídrico, iodhídrico, sulfámico, ácidos sulfónicos,  
tales como, metanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluen-  
10 sulfónico, bencenosulfónico, paratoluensulfónico y ácidos  
relacionados. Las sales por adición de ácido de la pre-  
sente invención se preparan y aíslan por métodos convencio-  
nales; por ejemplo, por tratamiento de una disolución o sus-  
pensión de la base libre en un disolvente inerte, con el  
15 ácido deseado y recuperación de las sales formadas por con-  
centración de dicha disolución o suspensión a presión redu-  
cida o por técnicas de cristalización o por otras manipula-  
ciones químicas conocidas por los expertos. Las sales por  
adición de ácido, que son algo tóxicas y que, por tanto,  
no cumplen los criterios anteriores de aceptabilidad far-  
20 maceútica son, a veces, útiles como intermedios en los pro-  
cesos de aislamiento y purificación de las bases de fórmula  
I o para otros fines químicos, tales como la separación de  
isómeros ópticos. Estas sales también se consideran parte  
de la invención.

25 Como conocen los expertos en la materia, los compues-  
tos de fórmula general I tienen uno o más átomos de carbo-  
no asimétricos, y, por tanto, pueden existir bajo la forma  
de varios isómeros, ópticamente activos, racematos y dias-  
teroisómeros, todos los cuales se consideran dentro del al-  
cance de la presente invención. Las mezclas de diastereoiso-  
meros pueden, dependiendo de las diferencias físico químicas

1 de los componentes, separarse en racematos, disteroisomericamente puros, por medios convencionales, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. La resolución de los racematos de la presente invención para proporcionar  
5 compuestos isómeros, ópticamente activos, de fórmula I, se realiza por métodos convencionales de resolución. Por ejemplo, haciendo reaccionar las bases de fórmula I con ácidos, ópticamente activos, se obtienen sales, cuyos enantiómeros pueden separarse por cristalización fraccionada. Los ácidos  
10 adecuados para la resolución de los compuestos de fórmula I son formas ópticamente activas de los ácidos tartárico, di-O-toliltartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, málico, mandélico, alcanforsulfónico, y otros ácidos, ópticamente activos, conocidos por los expertos en la materia. Preferiblemente, el esteroisómero, biológicamente  
15 mas activo, de los ópticamente activos, es el que se aísla.

De acuerdo con uno de los aspectos de la presente invención, se suministra un procedimiento para la preparación de aquellas alquiltiofenoxipropanolaminas, de fórmula I, donde A y B están limitados a hidrógeno, que consiste en la reacción de un derivado de alquiltiofenol de fórmula II

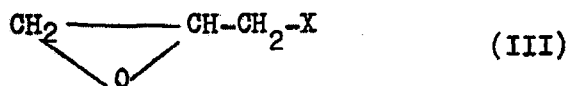
20



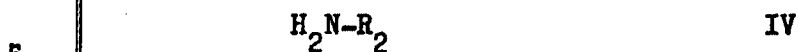
25

en donde R y R<sub>1</sub> tienen la significación antes mencionada, con una epihalohidrina de fórmula III

30



1 en donde X representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo y condensación del producto de reacción de la epihalo-  
hidrina con una amina de fórmula IV



en donde  $\text{R}_2$  conserva el significado mencionado anteriormente; posteriormente, si se desea, el producto de fórmula I en la forma de base libre, reacciona con un ácido para formar la sal por adición de ácido correspondiente.

10 Los alquiltiofenoles de fórmula II necesarios, se obtienen por acoplamiento de un aminofenol diazotado con un mercaptano de alquilo para formar un diazosulfuro, que entonces se descompone dando lugar al alquiltiofenol correspondiente. Este es un método convencional, sin embargo, pueden encontrarse adaptaciones adecuadas en R.B.Wagner, y  
15 H.D.Zook, Synthetic Organic Chemistry, pag. 789 (1953 Wiley); E.Miller, y col., J.Am.Chem.Soc., 55, 1224 (1933); S.Asaka, y col., Chem.Abrs., 61, 13243a.

Los reactivos alquiltiofenoles de fórmula II adecuados, que pueden emplearse en el presente procedimiento incluyen a los siguientes:

- 20 4-metiltiofenol,  
4-etiltiofenol,  
4-n-propiltiofenol,  
4-n-butiltiofenol,  
4-n-pentiltiofenol,  
25 4-n-hexiltiofenol,  
4-n-heptiltiofenol,  
4-n-octiltiofenol,  
4-isopropiltiofenol,  
4-(3-metilbutiltio)fenol,  
2-n-butiltiofenol,  
30 3-n-butiltiofenol,

1

- 2-etiltiofenol,
- 2-n-propiltiofenol,
- 2-isopropiltiofenol,
- 3-etiltiofenol,
- 3-n-propiltiofenol,
- 5 3-isopropiltiofenol,
- 2-metil-4-(metiltio)fenol,
- 3-metil-4-(metiltio)fenol.

5

Las aminas adecuadas de fórmula IV que pueden emplearse en el presente procedimiento incluyen a las siguientes:

10

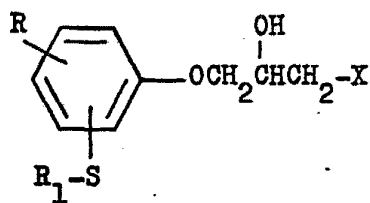
- n-hexilamina,
- n-heptilamina,
- n-octilamina,
- n-nonilamina,
- n-decilamina,
- 15 n-undecilamina,
- n-dodecilamina,
- n-isooctilamina,
- 2,2-dimetilhexilamina,
- 1,1-dimetilheptilamina.

15

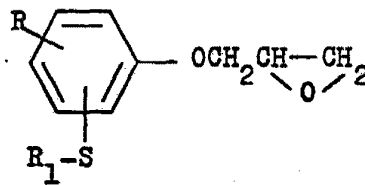
20

Teniendo en cuenta que una molécula de épihalohidrina, de fórmula III, tiene dos posiciones reactivas, su reacción con un alquiltiofenol de fórmula II puede dar una mezcla de productos de reacción de fórmulas V y VI, en donde R, R<sub>1</sub> y X conservan los significados mencionados

25



(V)



(VI)

30

1 Sin embargo, durante el curso posterior de la reacción,  
los dos posibles intermedios, de fórmulas V y VI, por con-  
densación con una amina de fórmula IV, dan el mismo produc-  
to alquiltiofenoxipropanolamina final. Por tanto, no es ne-  
5 cesario efectuar la separación de ninguna de las mezclas de  
intermedios de fórmulas V y VI, que pueden formarse por in-  
teracción de un fenol, de fórmula II, con una epihalohidri-  
na, de fórmula III. En las condiciones de reacción emplea-  
das en el proceso anterior, se forman, preferentemente, los  
epóxidos de fórmula VI.

10 Si se desea, el producto de reacción de la epihalohi-  
drina puede agitarse en el seno de un disolvente inerte, tal  
como cloroformo, con un exceso de ácido clorhídrico concen-  
trado para convertir los epóxidos de fórmula VI en las co-  
rrespondientes alquiltiofenoxi-halohidrinas, de fórmula V.  
15 Por el contrario, si se desea, las halohidrinas de fórmula  
V, pueden convertirse en los correspondientes productos de  
fórmula VI, por métodos convencionales, p.ej., por tratamien-  
to con una base, según el procedimiento de O. Stephenson, J.  
Chem.Soc., 1574 (1954).

20 La interacción de los fenoles, de fórmula II con las  
epihalohidrinas, de fórmula III, se realiza en presencia de  
una cantidad suficiente de una disolución acuosa diluida  
de un hidróxido de un metal alcalino, tal como hidróxido só-  
dico, para neutralizar el grupo fenólico ácido, a tempera-  
turas comprendidas en el intervalo de 0-100° y, preferible-  
mente a 25-35°, según el procedimiento de Y.M. Beasley y  
25 col., J.Pharm.Pharmacol., 10, 47-59 (1958).

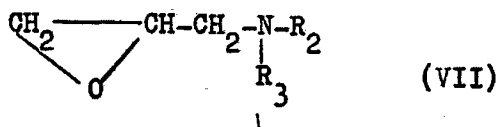
30 Alternativamente, la interacción de los fenoles de  
fórmula II con las epihalohidrinas, de fórmula III, también  
puede efectuarse con catalizadores, tales como clorhidrato  
de N-bencilisopropilamina, pirrolidina, piridina, piperi-  
dina, acetato de piperidina, clohidrato de piperidina y los

1 análogos, en presencia de un exceso de epihalohidrina.

5 La condensación del producto de reacción de la epihalohidrina, de fórmula V o VI, con una amina, de fórmula IV, se realiza, preferiblemente, en el seno de un disolvente orgánico, inerte en las condiciones de reacción. Disolventes adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol, butanol, hexanol, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dibutileter, dimetoxietano, etilenglicol. La condensación también puede efectuarse en ausencia de disolvente, empleando cantidades equimoleculares de los reactivos.

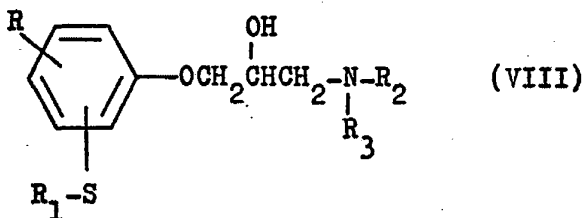
10 Otro de los aspectos de la presente invención se refiere a un método alternativo para la producción de compuestos, de fórmula I, en donde A y B están limitados a hidrógeno, que consiste en hacer reaccionar un fenol, de fórmula II, con un compuesto, de fórmula VII, en medio alcalino

15



20

para dar un compuesto de fórmula VIII



25

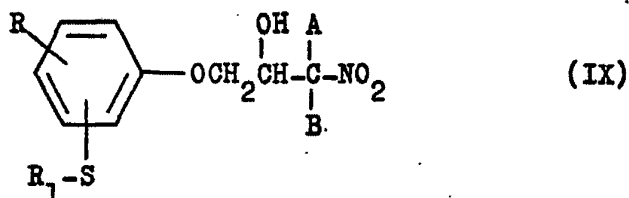
30 en donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la misma significación que en la fórmula I, y R<sub>3</sub> representa un radical hidrogenolizable, tal como bencilo o benzhidrilo, y conversión de dicho compuesto

1 de fórmula VIII, a una alquiltiofenoxipropanolamina, de fórmula I. La eliminación del grupo protector hidrogenolizable  
puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica, por  
ejemplo, por hidrogenación en presencia de paladio sobre  
5 carbono como catalizador, en un disolvente inerte, tal como  
etanol o etanol acuoso.

Los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse según  
métodos conocidos. Por ejemplo, el 1-[(N-bencil)-n-octilamino]  
-2,3-epoxipropano se obtiene por reacción de N-bencil-  
n-octilamino y epiclorhidrina en medio alcalino (p.ej., hidróxido  
10 potásico acuoso) según el método descrito por L. Villa y col.,  
Farmaco, Ed.Sci., 24(3), 349-357 (1969).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a  
un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula  
I, en donde A, B, y R están seleccionados, independientemente,  
del grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior  
15 ( $C_1-C_4$ ),  $R_1$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ) y  $R_2$  es un grupo alquilo  
( $C_6-C_{12}$ ) de cadena lineal o ramificada con el átomo de carbono  
unido al átomo de nitrógeno amínico a través de un radical  
metileno divalente (es decir,  $-CH_2-$ ), o cicloalquilo  
( $C_5-C_8$ ) unido mediante una cadena alquilénica de 2 a 6 átomos  
20 de carbono, inclusive, en donde dicha cadena alquilénica  
está unida mediante un radical metileno divalente (es decir,  
 $-CH_2-$ ) al átomo de nitrógeno amínico, que consiste en los  
pasos consecutivos siguientes: reducción de un compuesto de  
fórmula IX

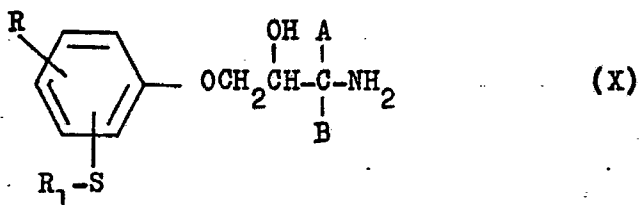
25



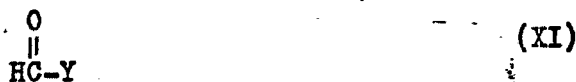
30

1 en donde A, B, R y R<sub>1</sub> mantienen la significación menciona-  
da, para proporcionar el compuesto amina primaria X

5



10 en donde A, B, R y R<sub>1</sub> mantienen la significación menciona-  
da, y alquilación reductiva de un compuesto de fórmula X  
con un aldehído de fórmula XI



15

en donde Y es una cadena alquílica, lineal o ramificada de  
5 a 11 átomos de carbono, inclusive, o cicloalquilalquilo  
de 5 a 8 átomos de carbono, en el anillo y de 5 a 5 átomos  
de carbono en la cadena alquilénica.

20

Los nitroalcoholes de fórmula IX se obtienen por  
una condensación de tipo aldólica entre nitroalcanos adecua-  
dos y aldehídos, en presencia de una base, o por condensa-  
ción de una sal sódica de un nitroalcano con los productos  
de adición de bisulfito sódico al aldehído, en presencia de  
trazas de un álcali o un ácido débil. Los productos de par-  
tida alquiltiofenoxialdehídos se obtienen por reacción de  
un alquiltiofenol adecuado con el dietilacetal de bromoace-  
taldehído seguido de la hidrólisis catalizada por ácido de  
los grupos acetal.

25

30

Como se ha mencionado anteriormente, las alquiltio-  
fenoxipropanolaminas de la presente invención aumentan el  
flujo de sangre periférica, relajan el músculo liso vascular  
e inhiben la agregación plaquetaria. Estos compuestos  
están sustancialmente exentos de efectos bloqueantes beta-

1       adrenérgicos, que inhiben la actividad vasodilatadora peri-  
férica de las aminas endógenas estimulantes beta-adrenérgi-  
cas. Varios métodos de prueba farmacológicos standard, tan-  
to in vivo, como in vitro, pueden emplearse para determi-  
5       nar la actividad de los compuestos de fórmula I. Entre ta-  
les pruebas, consideradas como útiles, está la preparación por  
perfusión de extremidad posterior de perro (acción vasodi-  
latadora), sección aórtica de conejo tratado con espasmó-  
genos (actividad antiespasmódica) e inhibición de adenosina  
10       difosfato y agregación plaquetaria, inducida por colágeno  
de plasma humano rico en plaquetas (acción antitrombogéni-  
ca). La prueba sobre traquea de cobaya tratado con isopro-  
terenol, que es un método standard, es adecuada para la me-  
dida de la acción bloqueante beta-adrenérgica.

15       Además de tener propiedades vasodilatadoras, anties-  
pasmódicas y de inhibición de la agregación plaquetaria de  
la sangre, algunos de los compuestos de fórmula I, inhiben  
la lipólisis (como se demuestra en el modelo de lipólisis  
de la capa grasa epidérmica de rata) y la biosíntesis de  
20       colesterol. Los compuestos de este tipo son valiosos como  
agentes hipocolesterolemiantes.

25       Otro aspecto de la presente invención se refiere  
a un procedimiento terapéutico para el tratamiento de mamí-  
feros necesitados de vasodilatación, que consiste en la ad-  
ministración sistémica al mamífero de una cantidad efecti-  
va como vasodilatadora, de un compuesto seleccionado del  
grupo de los compuestos de fórmula I y de sus sales por adi-  
30       ción de ácido correspondientes, no tóxicas y farmacéutica-  
mente aceptables.

      Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad efec-  
tiva como vasodilatadora" quiere significar una dosis que  
produce un efecto vasodilatador en el mamífero afectado sin  
30       producir efectos secundarios indeseables.

1 Por administración sistémica debe entenderse, tanto  
por vía oral, como parenteral. Como ejemplos de administra-  
ción parenteral pueden citarse las administraciones, intra-  
muscular, intravenosa, intraperitoneal, rectal y subcutánea.  
5 En la administración rectal pueden emplearse, tanto unguen-  
tos, como supositorios. Aunque la dosificación puede variar  
en alguna extensión según el modo de administración y el  
compuesto particular seleccionado, una dosis desde 0,5 mg  
por Kg de peso, aproximadamente, hasta 25 mg por Kg de peso,  
de un compuesto caracterizado por la fórmula I o sus sales  
10 correspondientes, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables,  
administrado de una sola vez o en dosis múltiples, propor-  
ciona, generalmente, el efecto vasodilatador adecuado.

Al llevar a cabo el procedimiento terapéutico de la  
presente invención, los compuestos de fórmula I se adminis-  
tran, generalmente, con fines vasodilatadores bajo la for-  
15 ma de una preparación farmacéutica, conteniendo una base li-  
bre o una sal por adición de ácido, no tóxica, farmacéutica-  
mente aceptable, como componente activo en combinación con  
una sustancia transportadora, farmacéuticamente aceptable.  
Dicho transportador puede ser sólido, semisólido, líquido  
20 o una cápsula. De acuerdo con esto, otro aspecto de la pre-  
sente invención se refiere a composiciones farmacéuticas  
que contienen los compuestos de fórmula I o las sales por  
adición de ácido correspondientes, no tóxicas, farmacéuti-  
camente aceptables, en combinación con una sustancia trans-  
portadora, farmacéuticamente aceptable.

25 Para la preparación de composiciones farmacéuticas,  
que contienen compuestos de fórmula I en forma de unidades  
de dosis para administración oral, el compuesto se mezcla  
con un transportador sólido, pulverulento (p.ej., lactosa,  
sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de  
30 maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina), así

1 como con un agente antifricción (p.ej., estearato magnésico,  
3 como con un agente antifricción (p.ej., estearato cálcico, ceras de polietilenglicol y similares) y se comprime en tabletas. Las tabletas pueden utilizarse sin recubrir o recubiertas por técnicas convencionales para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando, por tanto, una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo mas largo. Si se desean tabletas recubiertas, los nucleos preparados anteriormente pueden recubrirse con una disolución concentrada de azúcar. Esta disolución puede contener, p.ej ., goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio o productos semejantes. Mas aún, las tabletas pueden recubrirse de una laca disuelta en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes facilmente volátiles. Si se desea puede añadirse un colorante a este recubrimiento.

15 En la preparación de cápsulas de gelatina blanda o en la preparación de cápsulas cerradas analogas, el compuesto activo se mezcla con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del ingrediente activo en combinación con un transportador sólido pulverulento, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, almidón (p.ej., almidón de patata, almidón de maiz, o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina.

20 Las unidades de dosis para administración rectal pueden prepararse en forma de supositorios conteniendo la sustancia activa de fórmula I mezclada con una base grasa neutra, o pueden prepararse en forma de cápsulas de gelatina rectal, conteniendo la sustancia activa mezclada con un aceite vegetal o aceite de parafina.

25 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse en forma de elixires, jarabes o suspensiones conteniendo desde 0,2% en peso, aproximadamente, hasta 20% en peso, aproximadamente, del ingrediente activo.

30

1 Tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, saborantes, edulcorantes y carboximetil celulosa, como agente espesante.

5 Pueden prepararse disoluciones adecuadas para administración parenteral por inyección bajo la forma de una disolución acuosa de una sal soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, de los compuestos de fórmula I ajustada a un pH fisiológicamente aceptable. Estas disoluciones también pueden contener agentes estabilizadores.

10 Las tabletas farmacéuticas para uso oral se preparan por métodos convencionales que consisten en mezclar el compuesto terapéutico de fórmula I y los agentes auxiliares necesarios.

15 Las alquiltiofenoxipropanolaminas de la invención son las que se describen a continuación en los ejemplos. De estas, los compuestos particularmente preferidos por sus propiedades vasodilatadoras y ausencia de actividad bloqueante beta-agrenérgica significativa son:

1- [ 4-(metiltio)fenoxi ] -3-(octilamino)-2-propanol,

1- [ 4-((1-metiletil)tio) fenoxi ] -3-(octilamino)-2-propanol,

20 1- [ 3- [ (1-metiletil)tio ] fenoxi ] -3-(octilamino)-2-propanol,

1- [ 4- [ (1-metiletil)tio ] fenoxi ] -3-(dodecilamino)-2-propanol,

1- [ (2-ciclohexiletíl)amino ] -3- [ 4- [ (1-metiletil)tio ] -fenoxi ] -2-propanol,

25 1- [ (4-ciclohexilbutíl)amino ] -3- [ 4-(1-metiletil)tio ] -fenoxi ] -2-propanol,

1- [ 2-metil-4-(metiltio)fenoxi ] -3-(octilamino)-2-propanol,

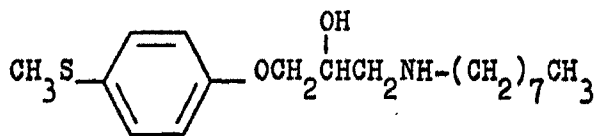
1- [ 2-(metiltio)fenoxi ] -3-(octilamino)-2-propanol.

30

1 Los ejemplos siguientes ilustran, pero no limitan el alcance de la invención. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

5 EJEMPLO 1

1-[4-(metiltio)fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol



10 Una disolución de 4-(metiltio)fenol (5,6 g, 0,04 moles) e hidróxido sódico (2,4 g, 0,06 moles) en 50 ml de agua se trata con epíclorhidrina (7,4 g, 0,08 moles). La mezcla resultante se agita, primero, a 30-35°, durante 24 horas, y entonces se extrae con cloroformo. Después de lavar el extracto clorofórmico con agua y secar sobre sulfato magnésico, los productos destilables se eliminan a presión reducida para dar lugar a un derivado de epíclorhidrina 1-(4-metiltio)fenoxi-2,3-epoxipropano, que se toma en 30 ml de etanol, se trata con n-octilamina (7,5 g, 0,06 moles) y se calienta a reflujo durante un periodo de 4 horas. La concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida hasta, aproximadamente, la mitad del volumen, proporciona un sólido blanco que se recoge y cristaliza de etanol para dar un 21% de rendimiento de 1-[4-(metiltio)fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol, p.f. 79,5-80,5° (corr.), analíticamente puro.

25 Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S:

C, 66,42; H, 9,60; N, 4,30; S, 9,85

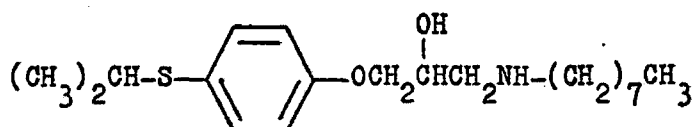
Encontrado: C, 66,30; H, 9,69; N, 4,13; S, 9,58

1

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 1-[4-[(1-metil)tio]fenoxi]-3-  
(octilamino)-2-propanol

5



10

(a) 4-(Isopropiltio)fenol.- Una disolución de nitrato sódico (113,8 g, 1,65 moles) en 210 ml de agua se añade a una disolución agitada de p-aminofenol (163,7 g, 1,5 moles) en 825 ml de ácido clorhídrico 4N a -5°. Después de agitar durante un periodo adicional de 2 horas a -5°, la disolución de un fenol diazotado se añade, durante un periodo de 45 minutos, a una disolución, previamente preparada, de hidróxido sódico (270,6 g, 6,77 moles) frío (-5°) y 2-propanotiol (126,4 g, 1,66 moles) en 525 ml de agua, manteniendo la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando la adición se completa, se deja calentar la mezcla hasta 27° y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de 16 horas. Entonces, la mezcla se enfría a 0° y se acidifica con 570 ml de ácido clorhídrico 12 N. El exceso de 2-propanotiol se elimina burbujeando gas nitrógeno a través de la disolución acidificada en un colector de permanganato durante un periodo de 2 horas. La disolución resultante se extrae con varias porciones de diclorometano y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, conteniendo carbón y se filtran. La concentración del filtrado, bajo presión reducida, proporciona un residuo de aceite que se destila, dando 81 g (32% de rendimiento) de 4-(isopropiltio)fenol, p.e. 114-123° (1,2 mm.Hg)

15

20

25

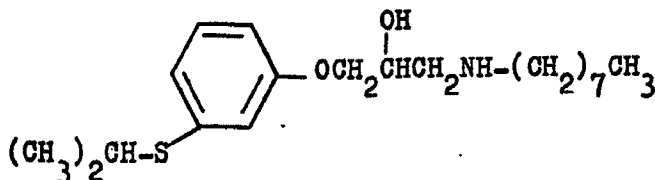
30

1 (b) Una disolución de 4-(isopropiltio)fenol, (6,6  
g, 0,04 moles) e hidróxido sódico (2,6 g, 0,065 moles) en  
50 ml de agua se trata con epíclorhidrina (7,4 g, 0,08 mo-  
les). La mezcla resultante se agita primero a 30-35°, duran-  
te 24 horas y entonces se extrae con cloroformo. Después  
5 de lavar el extracto clorofórmico con agua y secar sobre  
sulfato magnésico, los productos destilables se eliminan  
bajo presión reducida para dar lugar a un intermedio de epi-  
clorhidrina 1-(4-isopropiltiofenoxi)-2,3-epoxipropano. El  
intermedio de epíclorhidrina se toma en 30 ml de etanol, se  
10 trata con *n*-octilamina (7,5 g, 0,06 moles) y se calienta a  
reflujo durante un periodo de 4 horas. La concentración  
de la mezcla de reacción bajo presión reducida da lugar a  
un residuo que se toma en etanol y se trata con 6 ml de áci-  
do clorhídrico 12 N. La concentración de la disolución acidi-  
ficada bajo presión reducida y cristalización del residuo  
15 de etanol, proporciona un clorhidrato de 1-[4-[(1-metile-  
til)tio]fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol, analíticamente  
puro (20% de rendimiento), p.f. 171-173-186,5° (corr.) (do-  
ble punto de fusión).

Anal. Calculado para  $C_{20}H_{35}NO_2S.HCl$ : C, 61,59; H, 9,30;  
20 N, 3,59; S, 8,22; Cl, 9,09. Encontrado: C, 61,68; H, 9,29;  
N, 3,47; S, 8,15; Cl, 9,15.

### EJEMPLO 3

Clorhidrato de 1-[3-[(1-metiletíl)tio]  
25 fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol.



30 Por reacción de un derivado de epíclorhidrina de 3-

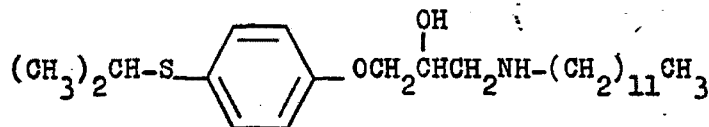
1 (isopropiltio)fenol (4,85 g, 0,029moles) con n-octilamina  
2 (4 g, 0,031 moles), de acuerdo con el procedimiento del ejem-  
3 plo 2(b) y cristalización del producto,bruto de etanol-eter  
4 se obtiene un rendimiento de un 13% de un clorhidrato de  
5 1-[3-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol,  
6 p.f. 125-127° (corr.), analíticamente puro.

Anal. Calculado para  $C_{20}H_{35}NO_2S.HCl$ : C, 61,59;  
7 H, 9,30; N, 3,59. Encontrado: C, 61,22; H, 9,09; N, 3,53

8 EJEMPLO 4

9

10 Clorhidrato de 1-[4-[(1-metiletil)tio]  
11 fenoxi]-3-(dodecilamino)-2-propanol.



14

15 Por reacción de un derivado de epiclorhidrina 4-  
16 (isopropiltio)fenol (15,7 g, 0,07 moles) con n-dodecilami-  
17 na (13,9 g, 0,075 moles), de acuerdo con el procedimiento  
18 del ejemplo 2(b) y cristalización del producto bruto de eta-  
19 nol se obtiene un rendimiento del 13% de clorhidrato de  
20 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-3-(dodecilamino)-2-propanol,  
21 p.f. 153,5-156,6-190,5° (corr.) (doble punto de fusión), ana-  
22 líticamente puro.

23

Anal. Calculado para  $C_{24}H_{43}NO_2S.HCl$ : C, 64,61; H, 9,94;  
24 N, 3,14. Encontrado: C, 64,38; H, 10,07; N, 2,97

25

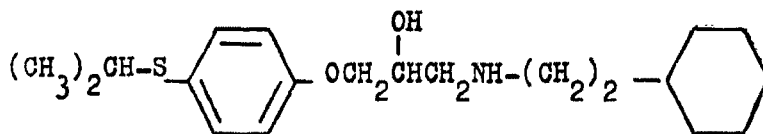
26 EJEMPLO 5

27 Clorhidrato de 1-[(2-ciclohexiletil)amino]-  
28 3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-2-propanol.

29

30

1



5

Por reacción de un derivado de epicloerhidrina de 4-(isopropiltio)fenol (5,0g, 0,022 moles) con ciclohexiletilamina (3,3 g, 0,026 moles), de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2(b) y cristalización del producto bruto de alcohol isopropílico, se obtiene un rendimiento del 18% de clorhidrato de 1-[(2-ciclohexiletil)amino]-3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-2-propanol, p.f. 180-182° (corr.), analíticamente puro.

10

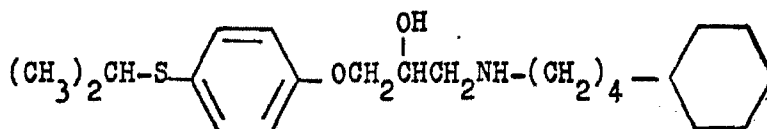
Anal. Calculado para  $C_{20}H_{33}NO_2 \cdot S \cdot HCl$ : C, 61,91; H, 8,83; N, 3,61. Encontrado: C, 61,73; H, 8,71; N, 3,88

15

#### EJEMPLO 6

Clorhidrato de 1-[(4-ciclohexilbutil)amino]-3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-2-propanol

20



25

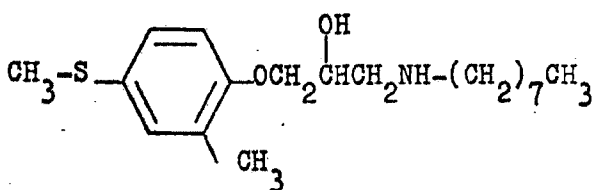
Por reacción de un derivado de epicloerhidrina de 4-(isopropiltio)fenol (9,0 g, 0,04 moles) con ciclohexilbutilamina (6,7 g, 0,043 moles), de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2(b) y cristalización del producto bruto de etanol, se obtiene un rendimiento del 11,4% de clorhidrato de 1-[(4-ciclohexilbutil)amino]-3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-2-propanol, p.f. 179°, con reblandecimiento previo a 118°, analíticamente puro.

30

1            Anal. Calculado para  $C_{22}H_{37}NO_2S.HCl$ : C, 63,51; H, 9,20;  
N, 3,37. Encontrado: C, 63,46; H, 9,35; N, 3,29.

EJEMPLO 7

5            1-[2-metil-4-(metiltio)fenoxi]-  
              3-(octilamino)-2-propanol.

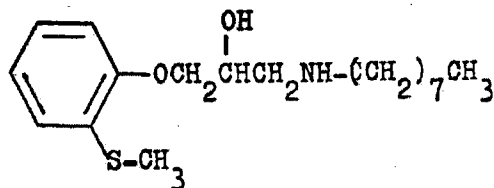


15            Un derivado de epiclorhidrina de 2-metil-4-(me-  
              tiltio)-fenol (3,14 g, 0,015 moles) reacciona con n-octila-  
              mina (1,93 g, 0,015 moles), de acuerdo con el procedimiento  
              del ejemplo 1. La concentración de la mezcla de reacción y  
              la cristalización del residuo de acetato de etilo-hexano,  
              da un rendimiento del 19% de 1-[2-metil-4-(metiltio)fenoxi]-  
              3-(octilamino)-2-propanol, p.f. 59-60° (corr.), analítica-  
              mente puro.

20            Anal. Calculado para  $C_{19}H_{33}NO_2S$ : C, 67,21; H, 9,80;  
N, 4,13. Encontrado: C, 66,80; H, 9,92; N, 3,81.

EJEMPLO 8

25            Clorhidrato de 1-[2-(metiltio)fenoxi]-  
              3-(octilamino)-2-propanol.



Por reacción de un derivado de epiclorhidrina de 2-

1 (metiltio)fenol (14 g, 0,071 moles) con n-octilamina (9,04 g,  
 0,07 moles), de acuerdo con el procedimiento del ejemplo  
 2(b) y cristalización del producto bruto de metanol-eter,  
 5 se obtiene un rendimiento del 18% de clorhidrato de 1-[2-  
 (metiltio)fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol, p.f. 105,5-  
 107,5° (corr.), analíticamente puro.

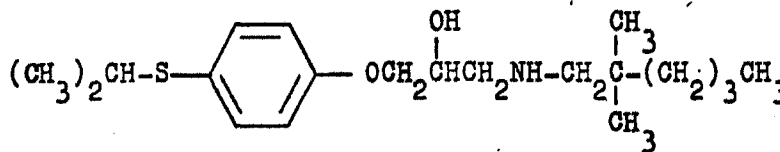
Anal. Calculado para  $C_{18}H_{31}NO_2S.HCl$ : C, 59,73;  
 H, 8,91; N, 3,87. Encontrado: C, 59,86; H, 9,07; N, 3,71

EJEMPLO 9

10

1-[4-[(1-Metiletil)tio] fenoxi]-3-[2,2-  
dimetil-1-hexil)amino]-2-propanol.

15



20

(a) 2,2-Dimetilhex-1-ilamina.- Una disolución de  
 caponitrilo (25 g, 0,26 moles) y yoduro de metilo (75 g,  
 0,53 moles) en 80 ml. de tolueno seco se calienta a 80° y  
 se trata, gradualmente, con una suspensión de amiduro só-  
 dico (25,4 g, 0,65 moles) en 100 ml. de tolueno, en una can-  
 tidad suficiente para mantener el reflujo general. Después  
 que la adición se completa, la mezcla se agita y calienta  
 a reflujo durante un periodo adicional de 2 horas, se en-  
 25 fria y trata con 150 ml. de agua. La fase orgánica se se-  
 para, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico.  
 La concentración de la solución secada bajo presión reduci-  
 da y la destilación del residuo da un rendimiento del 81%  
 de 2,2-dimetilcapronitrilo.

30

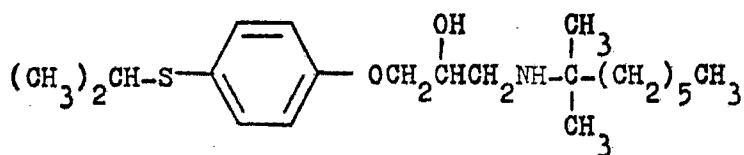
Una disolución de 2,2-dimetilcapronitrilo (10,0 g,

1 0,078 moles) en 100 ml. de eter, se añade, lentamente, a una  
 5 suspensión de hidruro de litio y aluminio, (6,0 g, 0,158 mo-  
 les) en 200 ml. de eter, mientras la reacción se mantiene a  
 0-5°. Después de agitar la mezcla de reacción durante un  
 periodo adicional de 2 horas a 0,5°, la mezcla se hidroliza  
 por adición sucesiva de 6,0 ml. de agua, 6,0 ml. de una  
 disolución de hidróxido sódico al 15% y, finalmente, 18 ml.  
 de agua. La mezcla hidrolizada se agita durante una hora mas,  
 se filtra y la fase eterea se concentra a presión reducida.  
 La destilación del residuo proporciona 2,2-dimetilhex-1-  
 10 ilamina.

(b) Por reacción de un derivado de epiclorhidrina de  
 4-(isopropiltio)fenol con 2,2-dimetilhex-1-ilamina, de acuer-  
 do con el procedimiento del ejemplo 2(b) y conversión de la  
 base libre al clorhidrato de 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-  
 15 3-[(2,2-dimetil-1-hexilamino)]-2-propanol.

EJEMPLO 10

1- [4- [(1-Metiletil)tio] fenoxi] -3-  
[(2-metil-2-octil)amino]-2-propanol.



(a) 2-Metil-2-octanol. - Una disolución de  
 25 (14,5 g, 0,1 moles) en 200 ml de eter, se añade  
 a 200 ml de una disolución de bromuro de metil magnesio  
 3 M (0,6 moles) en eter, en cantidad suficiente para mante-  
 ner el reflujo. Después que se completa la adición, la mez-  
 cla resultante se calienta a reflujo durante una hora, y  
 entonces se agita a 26° durante un periodo de 16 horas. La  
 30 mezcla se hidroliza por adición de una disolución diluida

1 de cloruro amónico, se filtra y el precipitado se disuelve  
en ácido clorhídrico 2 N y se extrae con eter. El extracto  
etereo y el filtrado se combinan y se lavan, sucesivamente,  
5 con agua, una disolución diluida de bicarbonato sódico y  
salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. La concentración  
de la disolución seca y la destilación del residuo a pre-  
sión reducida da 13,1 g (91% de rendimiento) de 2-metil-2-  
octanol, p.e. 130° (100 mm.Hg)

10 (b) N-(2-metil-2-octil)acetamida.- Una disolución de  
ácido sulfúrico concentrado (5,55 g, 0,055 moles) en 32 ml  
de ácido acético glacial, se trata con acetonitrilo (2,5 g,  
0,016 moles) y 2-metil-2-octanol (8,0 g, 0,055 moles) y la  
mezcla resultante se agita a 26° durante un periodo de 17  
horas. Después de diluir con 125 ml de agua, la mezcla se  
extrae con eter y el extracto etereo se lava, sucesivamente,  
15 con agua, una disolución diluida de bicarbonato sódico y  
salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. La concentra-  
ción de la mezcla seca proporciona 8,7 g (85% de rendimien-  
to) de N-(2-metil-2-octil)-acetamida, que se usa en la si-  
guiente etapa sin otra purificación.

20 (c) 2-metil-2-octilamina.- Una disolución de hidró-  
xido potásico (10,0 g, 0,18 moles) en 100 ml de etilen gli-  
col se trata con N-(2-metil-2-octil)acetamida (13,0 g, 0,07  
moles) y la mezcla se calienta a 200° durante un periodo de  
64 horas. La mezcla de reacción se diluye con 400 ml de agua  
y se extrae con eter. El extracto etereo se lava con agua  
y salmuera y entonces se seca sobre sulfato sódico. La con-  
25 centración de una disolución seca a presión reducida da  
10,4 g (62% de rendimiento) de 2-metil-2-octilamina, que se  
usa en la siguiente etapa sin otra purificación.

30 (d) Preparación de 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-  
3-[(2-metil-2-octil)amino]-2-propanol.- Una disolución de  
un derivado de epiclorihidrina de 4-(isopropiltio)fenol

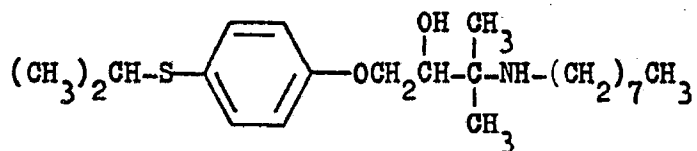
1 (7,8 g, 0,035 moles) y 2-metil-2-octilamina (5,0 g, 0,035  
moles) en 100 ml de etanol, se calienta a reflujo durante  
un periodo de 17 horas. La mezcla de reacción se concentra  
a presión reducida y el residuo se calienta a 80° (0,5 mm  
5 Hg) para eliminar el exceso de residuo de los reactivos.  
El producto bruto se trata con ácido clorhídrico 6 N para  
proporcionar la sal del clorhidrato que cristaliza de eter-  
hexano para dar 3,0 g (21% de rendimiento) de clorhidra-  
to de 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-3-[(2-metil-2-octil)  
amino]-2-propanol, p.f. 165°.

10

EJEMPLO 11

3-Metil-1-[4-[(1-metiletil)tio]-  
fenoxi]-3-(octilamino)-2-butanol

15



20

25

30

(a) Dietilacetil de 4-[(1-metiletil)tio]tio]fenoxi-  
acetaldehido.- Una disolución de 4- (1-metiletil)tio fenol  
(24,2 g, 0,144 moles) en 180 ml de 2-etoxietanol se trata  
con 7,2 g de una dispersión de hidruro sódico al 50% en  
aceite mineral y la mezcla se agita hasta que cesa el des-  
prendimiento de hidrógeno. El dietilacetal de bromoacetalde-  
hido (30,0g, 0,152 moles) se añade a la mezcla de reacción  
que entonces se agita y calienta a reflujo durante un perio-  
do de 19 horas, se enfría, se diluye con agua y se extrae  
con eter. Los extractos etereos se combinan, se lavan con  
agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a  
presión reducida a aceite. La destilación del aceite resi-  
dual a presión reducida da 28,1 g (69% de rendimiento) del  
dietilacetal de 4-[(1-metiletil)tio]fenoxiacetaldehido, p.e.

1 142-146° (0,07 mm Hg)

5 (b) 4-[(1-metiletil)tio] fenoxiacetaldehido. - Una disolución de dietilacetal de 4- (1-metiletil)tio fenoxiacetaldehido (10 g, 0,035 moles) en 100 ml de etanol acuoso (60:40) se trata con 5 ml de ácido clorhídrico 6 N y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante un periodo de 2 horas, La mezcla enfriada se trata con agua y eter y la fase eterea se lava con agua y salmuera y entonces se seca sobre sulfato magnésico. La concentración de la disolución eterea seca, a presión reducida y la destilación del residuo da 4-[(1-metiletil)tio] fenoxiacetaldehido.

10

15 (c) 3-Metil-1-[4-[(1-metiletil)tio] fenoxi]-3-nitro-2-butanol. - Una disolución de 2-nitropropano (1,8 g, 0,02 moles) y 1,0 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua se añade a una suspensión agitada de 4- (1-metiletil)tic fenoxiacetaldehido (4,2 g, 0,02 moles) en una disolución de bisulfato sódico (2,1 g, 0,02 moles) en 10 ml de agua. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 8 horas, se enfria y acidifica con ácido acético glacial. La mezcla acidificada se extrae con eter, y los extractos combinados de eter se lavan, sucesivamente, con eter, una disolución diluida de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. La concentración de la disolución eterea seca a presión reducida, proporciona 3-metil-1-[4-[(1-metiletil)tio] fenoxi]-3-nitro-2-butanol.

15

20

25 (d) 3-Amino-3-metil-1-[4-[(1-metiletil)tio] fenoxi]-2-butanol. - Una disolución de 3-nitro-2-butanol (2,5 g, 0,008 moles) en 100 ml de eter se trata con hidruro de litio y aluminio (0,5 g, 0,013 moles). La mezcla se agita a 25° durante un periodo de 4 horas, se enfria y, entonces, se hidroliza por adición simultanea de 0,5 ml de agua, 0,5 ml de una disolución de hidróxido sódico al 15% y 1,5 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 ho-

30

1 ra, la disolución se filtra y se concentra a presión reduci-  
da para dar 3-amino-3-metil-1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-  
2-butanol.

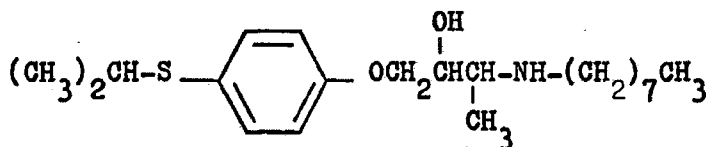
5 (e) Preparación de 3-metil-1-[4-[(1-metiletil)tio]  
fenoxi]-3-(octilamino)-2-butanol.- Una disolución de 3-amino-  
3-metil-1- 4- (1-metiletil)tio fenoxi -2-butanol (2,0 g,  
0,007 moles) en 60 ml de alcohol isopropílico se trata con  
n-octanol (1,0 g, 0,008 moles) y cianoborohidruro sódico  
10 (1,0 g, 0,017 moles). Después de agitar a temperatura ambien-  
te, durante un periodo de 16 horas, se vierte en agua y el  
producto se extrae con eter. El extracto etereo se lava con  
agua y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. La concen-  
tración de la disolución eterea seca y la conversión del  
residuo de base libre a la sal de clorhidrato, da clorhidra-  
to de 3-metil-1-[4-(1-metiletil)tio] fenoxi]-3-(octilamino)-  
2- butanol.

15

EJEMPLO 12

1-[4-[(1-metiletil)tio]-fenoxi]-  
3- (octilamino)-2-butanol.

20



(a) 3-Amino-1-[4-[(1-metiletil)tio] fenoxi]-2-butanol

25

Este precursor de amina se obtiene por reducción de 1- 4-  
(1-metiletil)tio fenoxi -3-nitro-2-butanol con hidruro de  
litio y aluminio, de acuerdo con el procedimiento del ejem-  
plo 11(d). El nitro compuesto de partida (1-[4-[(1-metile-  
til)tio] fenoxi]-3-nitro-2-butanol) se obtiene usando una  
cantidad equivalente de nitroetano en lugar del 2-nitropro-  
pano del procedimiento del ejemplo 11(c).

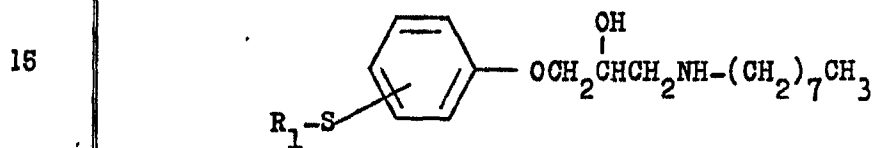
30

1 (b) Preparación de 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-3-  
 octilamino-2-butanol.- El tratamiento del 3-amino-1- 4- (1-  
 metiletil)-tio fenoxi -2-butanol con n-octanol y cianoboro-  
 5 hidruro sódico, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo  
 11(e), da el producto 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-3-n-  
 octilamino-2-butanol.

EJEMPLOS 13-28

10 Los compuestos siguientes de la Tabla A están  
 preparados de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1,  
 haciendo reaccionar el derivado de epiclorhidrina del fe-  
 nol de partida con n-octilamina.

TABLA A



Ejemplo	Tiofenol de partida	Producto R <sub>1</sub> S
20 13	4-etiltiofenol	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
14	4- <u>n</u> -propiltiofenol	4- <u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S
15	4- <u>n</u> -butiltiofenol	4- <u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S
16	4- <u>n</u> -pentiltiofenol	4- <u>n</u> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S
17	4- <u>n</u> -hexiltiofenol	4- <u>n</u> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S
25 18	4- <u>n</u> -heptiltiofenol	4- <u>n</u> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> S
19	4- <u>n</u> -octiltiofenol	4- <u>n</u> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> S
20	4-(3-metilbutiltio)fenol	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S
21	2- <u>n</u> -butiltiofenol	2- <u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S
30 22	3- <u>n</u> -butiltiofenol	3- <u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S

1

TABLA A (Cont.)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiofenol de partida</u>	<u>Producto R<sub>1</sub>S</u>
23	2-etiltiofenol	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
5 24	2- <u>n</u> -propiltiofenol	2- <u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S
25	2-isopropiltiofenol	2- <u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S
26	3-etiltiofenol	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
27	3- <u>n</u> -propiltiofenol	3- <u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S
10 28	3-isopropiltiofenol	3- <u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S

EJEMPLO 29

Tabletas

Se mezclan los siguientes ingredientes en las proporciones en peso indicadas, según técnicas farmacéuticas convencionales para proporcionar una tableta base.

15

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Lactosa	79
Almidón de maiz	10
Talco	6
20 Tragacanto	4
Estearato magnésico	1

Esta tableta base se mezcla con una cantidad suficiente de clorhidrato de 1-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol, para proporcionar tabletas conteniendo 10, 20, 40, 80, 160 y 320 mg de ingrediente activo y comprime en una prensa convencional de tabletas.

25

EJEMPLO 30

Cápsulas llenadas en seco

Los siguientes ingredientes se mezclan de una for-

30

1 ma convencional en la proporción por peso indicado.

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Lactosa U.S.P.	50
	Almidón	5
5	Estearato magnésico	2

10 Una cantidad suficiente de clorhidrato de 1-[4-[(1-metiletil)tio] fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol se añade a la mezcla para proporcionar cápsulas conteniendo 10, 20, 40, 80, 160 y 320 mg de ingrediente activo, que se pone en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

EJEMPLO 31

Comparación de la actividad vasodilatadora periférica en perro anestesiado

15 Método de prueba.- Perros mongrol de cualquier sexo, pesando entre 11 y 16 Kg, cada uno, se anestesiaron con pentobarbitol (30 mg/KG) administrado por via intravenosa. La vena branquial izquierda se canuló y se administró penta-

20 barbitol continuamente, durante el experimento, a una velocidad de 5 mg/Kg/hr. Se practicó una traqueotomia y los perros se ventilaron, mecanicamente, con aire ambiente a una velocidad de 18 golpes de émbolo/min y con un volumen equivalente a 20 ml/Kg. Los vagi se seccionaron bilateralmente en la sección mediocervical del cuello. La vena y la arterial branquial derecha se canularon para inyectar drogas y para controlar la presión sanguínea mediante un transduc-

25 tor de presión Statham, respectivamente. Todas las medidas se registraron con un dinógrafo Beckman-Offner. La aorta abdominal se expone mediante una incisión y se coloca una ligadura suelta alrededor de la distal de la aorta hasta la arteria renal. Las arterias femorales derecha (donadora) e izquierda (receptora) se exponen para canulación y

30

1 posterior perfusión en la extremidad trasera. Después de  
administrar, intravenosamente, heparina (5 mg/Kg) y trieti-  
yoduro de galamina (2 mg/Kg), la arteria femoral derecha se  
5 canula y la punta del catéter se introduce en la aorta ab-  
dominal hasta llegar al nivel de las arterias renales. La  
arteria femoral izquierda se canula y la extremidad trase-  
ra se perfunde utilizando una bomba Harvard de perfusión.  
La ligadura colocada previamente alrededor de la aorta se  
aprieta a continuación para minimizar la circulación cola-  
teral. La heparina y el trietiyoduro de galamina se intro-  
ducen, intravenosamente, a velocidades de 2,5 y 1 mg/Kg/hr,  
10 respectivamente. La presión de perfusión, medida en un pun-  
to distal a la bomba de perfusión, se situa a a 150 mm Hg,  
ajustando la velocidad de la bomba. El fujo de sangre a la  
extremidad se determina, volumetricamente, al final del  
experimento. El agente de prueba se administra por infusión  
15 a una velocidad de 0,1-1,0 mg/min, durante un periodo de  
seis minutos y a una reducción máxima de presión determi-  
nada. Para cada agente de prueba se emplearon de uno a tres  
animales.

Resultados.- En la Tabla siguiente se dan los res-  
20 sultados obtenidos, de acuerdo con la prueba anterior, para  
algunas alquiltiofenoxipropanolaminas, representativas de  
la presente invención. También se incluyen datos de la  
alquiltiofenoxipropanolamina descrita por Keizer y col.,  
patente de los Estados Unidos 3.542.874 "1-(isopropilami-  
no)-3-[2-(metiltio)fenoxi]-2-propanol(tiprenolol)" y por  
25 Villa y col., II.Farmaco.Sci., Ed. 24, 349-357 (1969)  
"1-(isopropilamino)-3-[4-(metiltio)fenoxi]-2-propanol",  
que aquí se identifican como agentes de prueba "A" y "B",  
respectivamente, y los de la referencia standard papaveri-  
na.

30 Las pruebas comparativas de los compuestos ya cono-

1 cidos "A" y "B" y del compuesto del ejemplo 2 (agente de  
prueba 2), se repitieron, esencialmente, como se ha descri-  
to anteriormente, pero con una modificación, que consistió  
5 en que los tres compuestos se probaron en la misma prepara-  
ción de perro (se permitió que la presión sanguínea volviese  
a los valores de control antes de la infusión de cada  
nuevo agente de prueba). Este protocolo excluye los efectos  
resultantes de la variación del animal, permitiendo, por tan-  
to, una comparación directa, dato a dato de la actividad  
vasodilatadora. Los resultados de esta comparación también  
10 se incluyen en la Tabla I

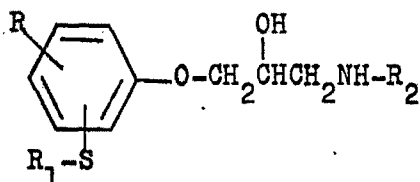
Descubrimientos. - Comparando los compuestos conocidos  
15 "A" y "B" con las alquiltiofenoxipropanolaminas probadas  
(es decir, los agentes de prueba 1-3 y 5-8), se observa  
que las alquiltiofenoxipropanolaminas proporcionan unos  
efectos vasodilatadores, sustancialmente, mayores, ya que a  
una dosis de infusión de 1,0 mg/min, producen una disminu-  
ción de la presión de 59-99 mm Hg, mientras que "A" y "B",  
a dosis idénticas, proporcionan una disminución de la pre-  
sión de 27-29 mm Hg. Comparando la actividad de los compues-  
tos conocidos "A" y "B" con la de las alquiltiofenoxipropano-  
20 laminas a dosis de 0,3 mg/min, la actividad de estas últi-  
mas fué, respectivamente de 0,8 a 3,2 y de 5 a 21 veces  
más elevada. Todos los compuestos probados tienen activi-  
dades vasodilatadoras interesantes, ya que a velocidades de  
infusión de 1,0 mg/min, producen una disminución de la pre-  
sión sustancialmente mayor que, o aproximadamente equiva-  
lente, a la de la papaverina.

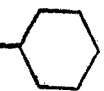
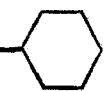
25 De acuerdo con los datos de la comparación, dato a  
dato, del agente de prueba 2 y las alquiltiofenoxipropanola-  
minas, ya conocidas "A" y "B", a idénticas dosis de 0,3 mg/  
min, el agente de prueba 2 tiene un efecto vasodilatador,  
30 aproximadamente 3,2 y 21 veces mayor que dichos agentes

"A" y "B", respectivamente. Esto pone de manifiesto que el agente de prueba 2 es un vasodilatador sustancialmente superior que las alquiltiofenoxipropanolaminas ya conocidas "A" y "B",

TABLA I

Actividad vasodilatadora por perfusión en extremidad posterior de perro



Agente de prueba	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Disminución de <sup>b</sup> la presión	
				Bosis(mg/min)	
				0,3	1,0
1	H	4-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	-22	-59
2	H	4-i-Pr	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	-44 <sup>a</sup> -63 <sup>d</sup>	-99
3	H	3-i-Pr	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	-20	-87
5	H	4-i-Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 	-63	-87
6	H	4-i-Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> 	-47	-74
7	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	-56	-80
8	H	2-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	-15	-64
A	H	2-CH <sub>3</sub>	i-Pr	-20 <sup>d</sup>	-27 <sup>d</sup>
B	H	4-CH <sub>3</sub>	i-Pr	-3 <sup>d</sup>	-29 <sup>d</sup>
Papaverina				-31	-55

a. Los números de los agentes de prueba corresponden a los números de los ejemplos. b. Milímetros de mercurio. c. Velocidad de infusión. d. Comparación, dato a dato en los

1           mismos animales

EJEMPLO 32

5           Inhibición de la agregación plaquetaria  
            (Actividad antitrombogénica)

10           Método de prueba.- El método es similar al descrito  
            por Born, Nature 194, 927 (1962) y por O'Brien, J.Clinical  
            Pathology 15, 446 (1962). Esta prueba comprende un método  
            nefelométrico en el que se mide la variación de turbidez de  
            una muestra de plasma humano rico en plaquetas, producido  
            por la agregación plaquetaria causada por la adición de  
            adenosina difosfato (ADP) o colageno, como agentes inducto-  
            res de la trombogénesis. Cuando el agente trombogénico se  
            añade a la muestra de plasma rico en plaqueta se produce  
            un aumento en la transmitancia de luz debido a la coagu-  
15           lación de las plaquetas. La eficacia del agente de prueba  
            se determina por su capacidad para evitar la coagulación y  
            el consiguiente aumento de transmitancia. Los agentes se en-  
            sayan a distintas concentraciones y de la curva concentración-  
            respuesta se determina la concentración que produce un 50%  
            de reducción en la respuesta trombogénica.

20           Resultados.- En la Tabla II siguiente se exponen los  
            resultados obtenidos, de acuerdo con la prueba anterior,  
            para los compuestos representativos de la presente inven-  
            ción y para los compuestos, ya conocidos "A" y "B" del ejem-  
            plo 31.

25           Descubrimientos.- Los datos siguientes demuestran  
            que todos los compuestos probados son, significativamente,  
            mas activos como inhibidores de la agregación plaquetaria  
            inducida por ADP, que los alquiltiofenoxipropanolaminas,  
            ya conocidas "A" y "B".

30

TABLA II

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro

5	<u>Agente de prueba<sup>a</sup></u>	<sup>b</sup> ED <sub>50</sub>	
		<u>ADP</u>	<u>colágeno</u>
	1	69	42
	2	56	31
	3	53	24
	5	56	47
	6	53	29
10	7	82	39
	8	65	32
	A <sup>c</sup>	137	33
	B <sup>c</sup>	107	28

- 15
- a. Los números de los agentes de prueba corresponden a los números de los ejemplos.
- b. Estos datos expresan microgramos/0,5 ml de plasma humano rico en plaquetas, cuando para inducir la agregación se utiliza 1 mcg de adenosina-5'-difosfato (ADP) o la cantidad mínima de colágeno que produce un máximo grado de agregación.
- 20
- c. Vease el ejemplo 31.

EJEMPLO 33

Traquea aislada de cobaya

(Actividad bloqueante beta-adrenérgica)

25

Método de prueba.- Traqueas extraídas de cobayas adultos (de peso superior a 400) se cortan espiralmente y se suspenden verticalmente en 20 ml de una disolución de Tyrode modificada, mantenida a 37,5°C y ventilada continuamente con oxígeno. El extremo inferior de un segmento traqueal se

30

1 fija a una barra de vidrio estacionaria y el extremo superior se ata a un transductor de tensión isométrica. Los cambios en el tono espontaneo del músculo liso traqueal se miden mediante el transductor y se registran continuamente  
5 con un registrador eléctrico. La actividad bloqueante del beta-receptor adrenérgico se determina por la capacidad del agente de prueba para inhibir la respuesta del tejido aislado al beta-estimulante adrenérgico "isoproterenol" a una concentración de 0,1 mcg/ml en el fluido del baño. Los tejidos se exponen a la disolución del agente de prueba durante un intervalo de 15 minutos antes de la adición del isoproterenol al baño fluido. La potencia bloqueante del beta-receptor de una droga de prueba se determina a partir de las relaciones concentración-respuesta, en donde la respuesta se expresa como un porcentaje de la inhibición de la respuesta del tejido inducida por el isoproterenol. El valor  $IC_{50}$ , que es la concentración de la droga de prueba que proporciona un 50% de inhibición del efecto de la dosis relajante de isoproterenol, se determina por interpolación. Cada disolución de droga se añade al medio donde se sumerge el tejido a un volumen constante de 0,2 ml/ml de fluido del baño, y  
20 para cada segmento individual del tejido se emplea solo una concentración de droga de prueba. La potencia del agente de prueba, con respecto a la del agente bloqueante beta-adrenérgico "propranolol", que se toma como compuesto de referencia, se determina por comparación de sus valores  $IC_{50}$ .

25 Resultados.- En la Tabla III siguiente se resumen los resultados obtenidos de acuerdo con el método de prueba anterior para algunas alquiltiofenoxipropanolaminas, representativas de la presente invención, denominadas por el número de prueba (número de ejemplo) y se comparan con las alquiltiofenoxipropanolaminas ya conocidas, descritas por Keizer y col. (vease antes) y Villa y col. (vease antes) y que venimos denominando agentes de prueba "A" y "B", respectivamente,  
30

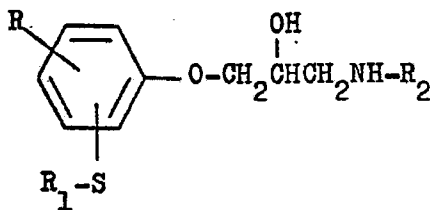
1

(Vease el ejemplo 31 para su nombre químico).



TABLA III

Actividad bloqueante beta-adrenérgica  
en traquea aislada de cobaya

5



10

Agente de prueba	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Potencia blo- <sup>b</sup> queante beta-adrenérgica	
1	H	4-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,001	
2	H	4-i-Pr	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,001	
15	3	3-i-Pr	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,001	
4	H	4-i-Pr	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	0,001	
5	H	4-i-Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 	0,0006	
6	H	4-i-Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> 	0,002	
20	7	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,0006
8	H	2-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,004	
A <sup>c</sup>	H	2-CH <sub>3</sub>	i-Pr	1,0	
B <sup>c</sup>	H	4-CH <sub>3</sub>	i-Pr	0,2	

25

a. Los números de los agentes de prueba corresponden a los números de los ejemplo.

b. Potencia con respecto a propanol(igual a uno) estimada a partir de determinaciones de las concentraciones de droga de prueba que produce un 50% de inhibición de la respuesta del tejido inducida por isoproterenol(EC<sub>50</sub> del

30

1 propanol=0,028 mcg/ml del fluido del baño)

c. Vease el ejemplo 31

5 Descubrimientos.- Los datos de la Tabla III estable-  
cen, claramente, que en lo que se refiere a actividad blo-  
queante beta-adrenérgica, existe una marcada diferencia en-  
tre los agentes de prueba 1 a 8 y las alquiltiofenoxipro-  
nolaminas, ya conocidas. Está claro que los agentes de prue-  
ba 1 a 8 carecen, comparativamente, de actividad bloquean-  
te beta-adrenérgica con respecto a las alquiltiofenoxipro-  
panoaminas, ya conocidas, "A" y "B", que tienen activida-  
des sustanciales. Por tanto, cuando los compuestos de la  
10. presente invención se usan para los propósitos aquí descri-  
tos, están relativamente libres de efectos secundarios aso-  
ciados a la actividad bloqueante beta-adrenérgica.

15 EJEMPLO 34

Aorta torácica aislada de conejo

(Actividad antiespásmodica frente a cloruro potási-  
co)

20 Método de prueba.- La actividad antiespásmodica se de-  
termina in vitro, estableciendo el efecto de la sustancia  
de prueba sobre la contracción inducida de músculo liso ar-  
terial, como se indica a continuación. Se utilizan conejos  
blancos de Nueva Zelanda, adultos y machos (de peso compren-  
dido entre 2,5-4 Kg). Los conejos se matan mediante una in-  
yección intravenosa de aire. El torax se abre, se extrae la  
25 aorta torácica descendente y se coloca en una disolución  
de bicarbonato de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los tejidos ajenos se eliminan y la  
aorta se corta espiralmente en toda su longitud. De cada  
aorta torácica se obtienen cuatro segmentos espirales, ca-  
da uno de 2 cm de longitud, aproximadamente (sin tensar).  
30 Un segmento espiral se coloca en un baño de 10 ml de volu-

1 men, se fija al extremo inferior mediante un sujetador de  
tejidos de barra de vidrio, y al superior se ata a un trans-  
ductor de tensión , que ejerce una tensión constante de 3 g  
sobre el tejido. El medio que rodea a la espiral aórtica  
5 (una disolución de bicarbonato de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) se mantiene a 37,5°  
y se ventila constantemente con 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>. La  
actividad del músculo liso aórtico se registra con un polí-  
grafo electrónico a través de su conexión al transductor  
de tensión. Después de un periodo de equilibrado de 60 min,  
se obtiene una curva dosis-respuesta acumulativa para un  
10 agonista (p.ej., cloruro potásico o norepinefrina) y enton-  
ces se lava el tejido. Después de 75 min de espera, se vuel-  
ve a obtener una segunda curva acumulativa dosis-respuesta  
para el agonista y de nuevo se vuelve a lavar el tejido.  
Sesenta minutos después, se añade al baño de tejido una  
15 disolución de la droga de prueba, después de una exposición  
de 15 minutos, y sin lavar, se obtiene una tercera y últi-  
ma curva agonista-respuesta. Todas las adiciones al fluido  
del baño fueron de 0,1 ml de disolución acuosa.

Resultados.- En la Tabla IV, siguiente, se recoge  
una comparación de las potencias con relación a papaverina,  
20 en la prueba anterior, que emplea cloruro potásico, de las  
alquiltiofenoxipropanolaminas del ejemplo 33 y de los com-  
puestos ya conocidos, descritos por Keizer y col. (vease  
antes) "A" y por Villa y col. (vease antes) "B" (Vease el  
ejemplo 31 para sus nombres químicos). La papaverina se con-  
sidera un agente antiespasmódico de acción directa y es un  
25 compuesto de referencia en este campo.

1

TABLA IV

Actividad antiespasmódica  
(Aorta torácica de conejo)

5

<u>Agente de prueba<sup>a</sup></u>	<u>Potencia Antiespasmódica<sup>b</sup></u>
1	-
2	0,6
3	0,7
4	0,08
5	2,4
6	0,02
7	0,8
8	2,6
A <sup>c</sup>	0,04
B <sup>c</sup>	0,04

10

15

- a. Los números de los agentes de prueba corresponden a los números de los ejemplos.
- b. La potencia con respecto a la papaverina (igual a uno), estimada a partir de los valores  $pA_2$  determinados a partir de contracciones inducidas por cloruro potásico. El valor  $pA_2$  representa el log. negativo de la concentración molar de antagonista que reduce el efecto de una dosis doble de agonista al de una dosis sencilla de agonista cuando no está presente el antagonista.
- c. Vease el ejemplo 31

20

25

Descubrimientos.- La actividad antagonista frente a espasmos inducidos por cloruro potásico es indicativa de una acción antiespasmódica no adrenérgica de acción directa. Por tanto, los resultados recogidos en la Tabla IV demuestran que la mayoría de los compuestos probados de la siguiente invención tienen un nivel sustancial de activi-

30

1      dad antiespásmodica, mientras que los compuestos ya conoci-  
dos "A" y "B" tienen una actividad relativamente débil. Di-  
chos datos tambien ponene de manifiesto que en lo que se  
refiere a los espasmos inducidos por cloruro potásico, los  
5      agentes de prueba 2,3,5,7 y 8 son de 15 a 16 veces, aproxi-  
madamente, mas potentes como agentes antiespasmódicos no  
adrenérgicos, que las alquiltiofenoxipropanolaminas "A" y  
"B", ya nonocidas. Las potencias antiespasmódicas de los  
agentes de prueba 4 y 6 son, aproximadamente, las mismas  
que las de los compuestos "A" y "B", siendo el agente de  
10     prueba 4 el doble de potente, y el agente de prueba 6, la  
mitad de potente.

EJEMPLO 35

Aorta torácida aislada de conejo

15     (Actividad antiespasmódica frente a norepinefrina)

Los agentes de prueba 1-8 y los compuestos conocidos  
"A" y "B" del ejemplo 34 tambien se probaron para determi-  
nar su actividad anti-alfa-adrenérgica, según el ejemplo  
34, pero empleando el agente estimulante alfa-adrenérgico  
norepinefrina como agonista, en lugar de cloruro potásico.  
20     La actividad selectiva frente a los espasmos inducidos por  
norepinefrina indica la existencia de una actividad blo-  
queante alfa-adrenérgica (es decir, antiespasmódica). Esta  
modificación de la prueba antiespasmódica demuestra que to-  
das las alquiltiofenoxipropanolaminas de la presente inven-  
ción, excepto el agente de prueba 8, carecen, esencialmen-  
te, de actividad anti alfa adrenérgica, ya que tienen una  
25     actividad del 0,3% o menor que la exhibida por la fentola-  
mina. La fentolamina es un agente bloqueante alfa adrenér-  
gico y un compuesto de referencia en la materia. El compues-  
to conocido "B" es esencialmente inactivo como agente anti

30

1 alfa adrenérgico, sin embargo, el agente de prueba 8 y el  
compuesto, ya conocido, "A" tienen algo más actividad que  
los compuestos 1-7, ya que aquellos tienen una potencia  
del 1-2% de la de la fentolamina. Este experimento demues-  
5 tra que los compuestos de la presente invención no son agen-  
tes antiespasmódicos anti alfa-adrenérgicos, ya que presen-  
tan un efecto sustancial como relajante directo del múscu-  
lo liso (tal como se demuestra en el ejemplo 34), que care-  
ce, relativamente, de complicaciones producidas por un efec-  
to bloqueante alfa-adrenérgico selectivo.

10

#### EJEMPLO 36

Pruebas biológicas adicionales de 1-[4-[(1-metil-  
etil)tio]fenoxi]-3-(octilamino)-2-propanol

15 La vasoactividad del compuesto anterior del ejemplo  
2 se volvió a determinar siguiendo varias de las pruebas  
farmacológicas que se emplean para este propósito.

(a) Los periodos de supervivencia de las plaquetas en  
ratas con cateteres intraarteriales son más cortos. Esta  
disminución del tiempo de supervivencia se normaliza con el  
compuesto del ejemplo 2.

20

(b) El compuesto del ejemplo 2 eleva el tono basal  
de las arterias mesentéricas de perros y conejos. Este efec-  
to se considera importante en el tratamiento de enfermeda-  
des vasculares periféricas y cerebrales.

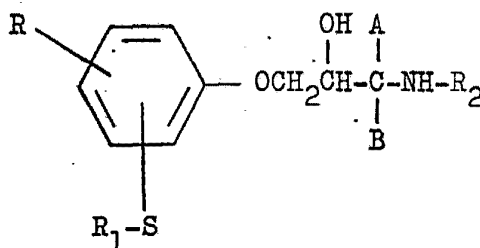
25

(c) El compuesto del ejemplo 2 disminuye la rigidez  
de los glóbulos rojos según se determina mediante la técni-  
ca de marcado con cromo<sup>51</sup>, de esta manera, las células pue-  
den pasar a través de capilares estrechados por la esclero-  
sis en tejidos afectados por enfermedades vasculares.

30

REIVINDICACIONES

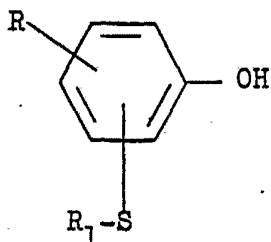
1.- Un procedimiento para preparar un compuesto seleccionado del grupo formado por una alquiltiofenoxipropanolamina de fórmula:



y sus sales por adición de ácido correspondientes, donde A y B son hidrógeno

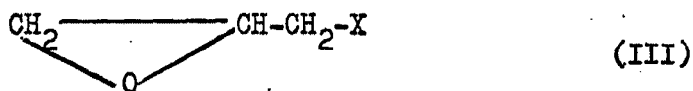
R está seleccionado, independientemente, de un grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive; R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive;

R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo de 6 a 12 átomos de carbono, inclusive, o cicloalquilo, teniendo de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo y de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena alquilénica, caracterizado por la reacción de un derivado de alquiltiofenol de fórmula II



(II)

1 donde R y R<sub>1</sub> tienen la significación antes mencionada, con una epihalohidrina de fórmula III



10 donde X representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y condensación del producto de reacción de la epihalohidrina con una amina de fórmula IV



15 donde R<sub>2</sub> tiene la significación antes mencionada; posteriormente, si se desea, el producto de fórmula I, en la forma de base libre, reacciona con un ácido para formar la sal por adición de ácido correspondiente.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- [4-(metiltio)fenoxi] -3-(octilamino)-2-propanol, o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

25 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- [4- [(1-metiletil)tio] fenoxi] -3-(octilamino)-2-propanol, o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es clorhidrato de 1- [4- [(1-metiletil)tio] fenoxi] -3-(octilamino)-2-propanol.

30 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- [3- [(1-metiletil)tio] fenoxi] -3-(octilamino)-2-propanol, o una sal por adición de

1 ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es 1- [4- [(1-metiletil)tio] fenoxi] -3-(dodecilamino)-2-propanol, o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

10 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es 1- [(2-ciclohexiletil)amino] -3- [4- [(1-metiletil)tio] fenoxi] -2-propanol, o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- [(4-ciclohexilbutil)amino] -3- [4- [(1-metiletil)tio] fenoxi] -2-propanol, o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

20 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es 1- [2-metil-4-(metiltio)fenoxi] -3-(octilamino)-2-propanol, o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

25 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- [2-(metiltio)fenoxi] -3-(octilamino)-2-propanol o una sal por adición de ácido correspondiente, no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

30 11.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO SELECCIONADO DEL GRUPO FORMADO POR ALQUILTIOFENOXIPROPANOLAMINA.

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y  
nueve páginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 11 de octubre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.



10

15

20

25

30